

Der erythrozytäre Adeninnucleotidgehalt bei arteriellen Durchblutungsstörungen und dessen Beeinflussung durch BL 191

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

—

vorgelegt von
Armin Hensel
aus Berlin

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Der erythrozytäre Adeninnucleotidgehalt bei arteriellen Durchblutungsstörungen und dessen Beeinflussung durch BL 191



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Armin Hensel
aus Berlin

Referent:

Herr Priv.-Doz. Dr. K. Schaefer

Korreferent:

Herr Priv.-Doz. Dr. R. Kirsten



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10. 12. 1977

Herrn Priv.-Doz. Dr. K. Schaefer danke ich für die wertvollen Anregungen zur Gestaltung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Irrgang für die Hilfe bei der Durchführung der Laborbestimmungen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Hämorheologische Aspekte über den ätiologischen Mechanismus von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen	1
II Fragestellung und Zielsetzung	6
II.1 Untersuchungskollektive und Auswahlkriterien	7
II.2 Erythrozytärer Adeninnucleotidgehalt bei Normalpersonen und bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen	9
II.3 Methodik	9
II.3.1 Vorbereitung und Durchführung der Blutentnahmen	9
II.3.2 Meßmethodik	9
II.3.3 Vorbemerkungen	10
II.3.4 Waschen der Erythrozyten	11
II.3.5 Einstellung des Hämatokrits	11
II.3.6 Enteiweissung	12
II.3.7 ATP-Messungen	12
II.3.8 ADP- und AMP-Messungen	13
II.3.9 Rechengrößen	14
II.4 Ergebnisse	15
II.4.1 Zusammenfassende Darstellung der Meßwerte und statistische Analyse	20
III Untersuchungen der Beeinflussung des erythrozytären Adeninnucleotidgehaltes bei Patienten mit PADS durch BL 191	21
III.1 Behandlungsgruppen	23
III.2 Ergebnisse	25
III.3 Diskussion	32
III.4 Zusammenfassung	41
IV Tabellen	42
V Literaturverzeichnis	67

I. Hämorrheologische Aspekte über den ätiologischen Mechanismus von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen

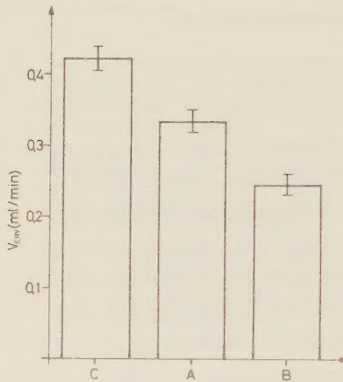
Morbiditätsstatistiken zeigen, daß die Durchblutungsstörungen des Gehirns und der Extremitäten immer mehr ansteigen, ohne daß bis heute abschließend geklärt ist, welcher ätiologische Mechanismus diesen Erkrankungen zugrundeliegt. Es werden zwar verschiedene Faktoren diskutiert (43,47), aber ein definitiver Nachweis, daß diese Faktoren ursächlich für die Entwicklung dieser Leiden verantwortlich sind, konnte bisher nicht erbracht werden.

In den letzten Jahren hat ein neues biophysikalisches Forschungsgebiet, die Hämorrheologie, eine rasche Entwicklung gezeigt. Naturgemäß bezieht sich das Interesse dieser neuen Forschungsrichtung im wesentlichen auf Fragen des gestörten Blutflusses, also auch bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (PADS). Interessanterweise konnte mit den Methoden, die im Rahmen der hämorrheologischen Forschung entwickelt wurden, nachgewiesen werden, daß hierbei eine Störung der Fließeigenschaften des Blutes in dem Sinne vorliegt, daß die Blutviskosität erhöht ist (6,8,9,51,52). Weitere Untersuchungen, insbesondere von Ehrly (15) haben gezeigt, daß die Ursache für die mangelhafte Nutrition der Gewebe und insbesondere der Extremitätenmuskulatur wohl primär in einer Störung des Kapillarblutflusses liegt. Dieser Nachweis konnte durch Messungen des intramuskulären Sauerstoffdruckes erbracht werden. Weitere Arbeiten haben sich mit der Frage befaßt, welche Rolle die Verformbarkeit der Erythrozyten bei PADS spielt. Jüngste Ergebnisse (17, Abb. 2; 44, Abb.1) zeigen, daß bei dieser Krankheit die Verformbarkeit der Erythrozyten wesentlich herabgesetzt ist im Vergleich zu gesunden Personen. Die Suche nach den Ursachen dieser verminderten Erythrozytenverformbarkeit hat noch keine schlüssigen Befunde ergeben, jedoch kann angenommen werden, daß poststenotische Prozesse wie lokale Hyperosmolarität (11), pH-Veränderungen und andere Prozesse eine Rolle spielen.

Abbildung 1*)

Erythrozytenverformbarkeit V_{Ery}
bei Patienten mit peripherer
arterieller Verschußkrankheit

*) nach 44

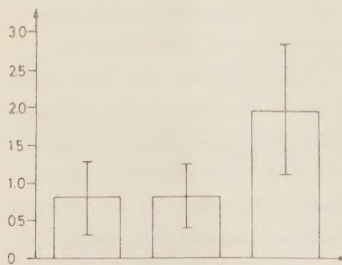


C: Kontrollgruppe; A: Claudicatio intermittens;
B: Ruheschmerz oder Gangrän.

C/A: $p < 0,001$; C/B: $p < 0,001$; A/B: $p < 0,001$

Abbildung 2*)

Anzahl von Erythrozyten, die innerhalb von
5 Minuten durch ein $8 \mu m$ Filter fließen ($\times 10^4$)



Nicht diabetische
Patienten
mit arterieller
Verschuß-
erkrankung
(N=17)

Diabetische
Patienten
mit
arterieller
Verschuß-
erkrankung
(N=9)

Gesunde
Personen
(N=15)

Durchflußgeschwindigkeit von
Erythrozyten durch ein $8 \mu m$ -
Filter (in Relation stehend
zur Verformbarkeit von Ery-
throzyten) bei nicht diabe-
tischen und diabetischen
Patienten mit peripherer
arterieller Verschußkrank-
heit verglichen mit einer
gesunden Kontrollgruppe
gleichen Alters.

*) nach 17

Zieht man in Betracht, daß neben beiden vorgenannten Faktoren die Erythrozytenverformbarkeit auch noch durch den Gehalt an energiereichen Phosphaten, insbesondere Adenosintriphosphat (ATP), beeinflusst wird (33,61) und Jarkowska-Koszlowska (30) nachwies, daß bei Patienten mit chronischen Durchblutungsstörungen der erythrozytäre Gehalt energiereicher Phosphate vermindert ist, so kann gefolgert werden, daß die von Reid et al. (44) und Ehrly u. Köhler (17) berichtete verminderte Erythrozytenverformbarkeit bei Patienten mit PADS auch auf einem verminderten erythrozytären ATP-Gehalt beruht. Weitere Ursachen einer verminderten Erythrozytenverformbarkeit könnten in Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie) und Membranopathien (Heinz'sche Innenkörperanämie) zu suchen sein. Zusätzliche Hinweise darauf, daß möglicherweise im Vordergrund der behinderten Erythrozytenverformbarkeit bei PADS ein Mangel an energiereichem Phosphat in den Erythrozyten besteht, ergeben sich aus den biochemischen Befunden von Jarkowska-Koszlowska (30), die ihr biophysikalisches Korrelat in den Befunden von Reid et al. (44) und Ehrly u. Köhler (17) finden.

Der nutritive Anteil des Gefäßsystems besteht aus einem weitverzweigten Netz von endothel ausgekleideten, muskellosen Gefäßen, den Kapillaren, die einen Durchmesser von $3-10\text{ }\mu\text{m}$ haben (45). Dieser Geometrie steht ein mittlerer Durchmesser des Erythrozyten von $7,5\text{ }\mu\text{m}$ gegenüber. Es ist für den Erythrozyten also zwingende Notwendigkeit, sich zu deformieren, wenn er eine Kapillare, deren Durchmesser unter seinem eigenen liegt, passieren will. In entsprechenden hochgeschwindigkeitskinematographischen Aufnahmen (Abb. 3 u. 4) konnte gezeigt werden, wie sich Erythrozyten in Kapillaren verformen. Ausgehend davon, daß bei bestimmten Erkrankungen die Verformbarkeit des Erythrozyten herabgesetzt ist, kann angenommen werden, daß die Kapillarperfusion entweder vollständig sistiert, wenn ein rigider Erythrozyt eine Kapillarapertur verlegt oder aber, daß der kapilläre Durchsatz an Erythrozyten wesentlich reduziert wird, wenn schwer verformbare Erythrozyten unter einem konstanten Druck nur langsam durch die Gefäße hindurchgepreßt werden. Interessanterweise deuten neuere hämorrheologische



Abbildungen 3 und 4*)

Zeichnung nach hochgeschwindigkeitskinematographischen Aufnahmen:
Unter Normalbedingungen
sind die Erythrozyten in
den kleinsten Kapillaren
außerordentlich verformbar.

*) entnommen aus *ponta rhei*,
Neue Aspekte zur Pathophysiologie
und Therapie der chron.
arteriellen Verschußkrankheiten,
Albert-Roussel Pharma,
1976



Abbildung 4
(s.o.)

Erythrozyten
in einer Kapillare

Untersuchungen darauf hin, daß die Lebenszeit der Erythrozyten wesentlich von der Verformbarkeit bestimmt wird. Wells u. Goldstone (62) diskutieren, ob die Milz mit ihren sehr engen Sinus dann das Signal zum Abbau der Erythrozyten erhält, wenn diese regidifiziert nach etwa 120 Lebenstagen in die Milz einströmen und dort infolge ihrer Unfähigkeit, die engen Poren der Milz zu passieren, sequestriert werden.

II. Fragestellung und Zielsetzung

Zweck der vorgelegten Untersuchung war es, zu prüfen, ob sich die Befunde von Jarkowska-Koszlowska (30) reproduzieren lassen, wonach bei Gefäßkranken der Gehalt an Erythrozyten an energiereichen Phosphaten, insbesondere ATP herabgesetzt ist. Wenn dieser Beweis erbracht werden kann, könnte damit die biochemische Grundlage für die biophysikalischen Befunde von Reid et al. (44) und Ehrly u. Köhler (17) gelegt werden.

Weiterhin war von Interesse, zu prüfen, ob 3,7-Dimethyl-1- (5-oxo-hexyl)-xanthin (^R)Trental*, BL 191 einen Einfluß auf Gehalt an energiereichen Phosphaten in den Erythrozyten hat. Hinweise dafür sind durch die experimentellen Untersuchungen von Stefanovich (50) gegeben, der zeigte, daß bei normoxischen und hypoxischen Ratten nach oraler Applikation von Pentoxifyllin der erythrozytäre Gehalt an ATP ansteigt. Vorausgesetzt, daß sich dieser Befund auch bei Gefäßkranken nach oraler Applikation von Pentoxifyllin bestätigen läßt, wäre damit eine weitere biochemische Grundlage für die Befunde von Ehrly (16) gegeben. Dieser Befund könnte folgende Folgen mit sich bringen: Gefäßkranken nach intravenöser Applikation von Pentoxifyllin die Verformbarkeit der Erythrozyten ansteigt. Diese Vermutung wird durch die Untersuchungsergebnisse von Werner (63), Ehrly (16), Grigoleit u. Jacobi (24), Grigoleit et al. (23) und Leonhardt u. Grigoleit (37) erklärt werden. Mit verschiedenen Methoden konnten diese Arbeitsgruppen zeigen, daß Pentoxifyllin in in vitro Experimenten die Verformbarkeit von Erythrozyten beeinflusst bzw. daß auch nach oraler Gabe von Pentoxifyllin (23) bei gesunden Probanden eine Änderung der Erythrozytenverformbarkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eintritt.

Einen Gesamtüberblick über die Probleme der Hämorheologie und der Fließeigenschaften bei PADS hat Ehrly 1973 (10) gegeben.

* Wz. der Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt/M.

II. 1 Untersuchungskollektive und Auswahlkriterien

Insgesamt wurden 68 Probanden untersucht. Davon waren 12 klinisch gesunde männliche Versuchspersonen im Alter von 33 - 52 Jahren ($39,8 \pm 7,7$). Einzelangaben zu diesem Kollektiv finden sich in Tabelle 1.0. 56 Probanden beiderlei Geschlechts waren Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (PADS) verschiedenen Schweregrades. Einzelangaben zu diesem Kollektiv finden sich in den Tabellen 2.0, 3.0, 4.0 und 5.0. Der jüngste Patient war 59, der älteste 91 Jahre alt. Das mittlere Alter in diesem Kollektiv liegt bei 75 Jahren. Entsprechend der Aufteilung nach Stadien der Erkrankung (s.u.) errechnen sich die mittleren Alter der jeweiligen Kollektive ($\pm$ SD) wie in Tabelle 7 angegeben.

Entsprechend der in der Einleitung vorgegebenen Zielsetzung dieser Untersuchung wurden die Patienten mit PADS nach dem System von Fontaine klassifiziert, wobei folgende Kriterien zugrundegelegt wurden:

- Stadium I: Symptomfrei bei objektiv nachweisbaren Veränderungen
- Stadium II: Claudicatio intermittens
- Stadium III: Ruheschmerzen, besonders auch nachts auftretend
- Stadium IV: Ulceröse, nekrotische und gangränöse Veränderungen der Extremitäten

Alle Patienten wurden wegen vorbestehender Erkrankungen (Anger siehe Tab. 2.0, 3.0, 4.0, 5.0) stationär in die Innere Abteilung eines 200 Betten umfassenden Krankenhauses aufgenommen. Eine besondere Auswahl erfolgte im Rahmen des gesetzten Untersuchungszieles nicht.

Maßgebend für die Aufnahme eines Patienten in den Versuch war das Vorliegen einer PADS, unabhängig vom Schweregrad. Darüberhinaus mußte die zeitliche Durchführung der erforderlichen Maßnahmen realisierbar sein und die Möglichkeit der Inanspruchnahme des Labors bestehen.

Vorbedingung für alle in den Versuch aufgenommenen Personen war, daß mindestens 36 Stunden vor Versuchsbeginn der Genuß von methylxanthinhaltigen Nahrungsmitteln und Getränken (siehe z.B. Tee, Kaffee, Schokolade, Koken, Cola-Getränke etc.) eingestellt wurde. Weiterhin wurde ausgeschlossen, daß eine Vorbehandlung mit methylxanthinhaltigen Medikamenten stattgefunden hatte. Diese Maßnahme erschien erforderlich, weil verschiedentlich berichtet wurde, daß Methylxanthine einen Einfluß auf den erythrozytären Adenosintriphosphat-(ATP)-Gehalt ausüben können (4,50,54) bzw. daß diese Erweichungsmittel Substanzen einen Einfluß auf die erythrozytäre ATP-ase hat (38).

Der Beginn der Versuche erfolgte jeweils morgens um 8.00 Uhr, wobei die letzte Nahrungs- bzw. Flüssigkeitsaufnahme mindestens 10 Stunden zurückliegen sollte.

II. 2 Erythrozytärer Adeninucleotidgehalt bei Normalpersonen und bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen

II. 3 Methodik

II. 3.1 Vorbereitung und Durchführung der Blutentnahmen

Eine Stunde vor Versuchsbeginn wurde ein Reagenzglasständer mit Zentrifugenglasröhrchen (10 ml pro Röhrchen) entsprechend der Anzahl der Probanden in einen auf 4°C justierten Kühltank gestellt. Für jede Blutentnahme wurde eine 10 ml Einwegs-Plastikspritze mit 300 I Heparin (Liquorin Roche, 0,1 ml/Spritze) vorbereitet. Das Heparin wurde mit einer Tuberkulinspritze instilliert. Bei Versuchsbeginn um 8.00 h wurden den jeweiligen Probanden durch Punktion einer gestauten Vene cubitali 10 ml Blut entnommen. Durch mehrfaches Schwenken der Spritze wurde das Blut mit dem Heparin vermischt und die Spritze anschließend in die vorbereiteten Zentrifugenglasröhrchen im Kühltank entleert. Sobald die Blutproben aller Probanden vorlagen, wurden sie in einem Kühlbehälter (Styropor mit Kühlelementen) in den Kühlraum des Labors gebracht, in dem eine konstante Temperatur von $+ 4^{\circ}\text{C}$ herrschte.

II. 3.2 Meßmethodik

Beim Patientenkollektiv: Die Blutproben wurden bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ im Kühl-

schrank gelagert und verarbeitet, sobald alle Blutentnahmen durchgeführt waren. Entsprechend den Befunden von Dennemann (5) ist bei Lagerung von Blutproben, aus denen der erythrozytäre ATP-Gehalt bestimmt werden soll, nach 3 bis 4 Stunden mit einem Verlust der ATP-Konzentration bis zu 50 % zu rechnen, d.h., daß mit, wahrscheinlich geringeren, Verlusten bei der Lagerung im Kühlschrank ebenfalls zu rechnen ist. Aus Kapazitätsgründen mußten jedoch alle Blutproben eines Versuchstages gesammelt werden und dann die gemeinsame Verarbeitung erfolgen.

II. 3.3 Vorbemerkungen

Die Messungen des erythrozytären Gehaltes an Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) wurden bei einem Standardhämatokrit von 25 % durchgeführt. Die enzymatischen Bestimmungen der Konzentrationen dieser Adenosinnucleotide wurden gemäß den Vorschriften des Herstellers des Test-Kits bearbeitet (Boehringer Mannheim GmbH). Die Arbeitsanleitungen zur Methodik wurden den entsprechenden Testfibeln entnommen (Biochemika-Test-Kombination ATP, Boehringer Mannheim GmbH, 1. Auflage 1972, S. 372; Biochemika-Test-Kombination ADP/AMP, Boehringer Mannheim GmbH, 1. Auflage 1972, S. 572). Alle Bestimmungen wurden als Doppelmessungen durchgeführt. Die in den Tabellen wiedergegebenen Einzelmeßwerte sind Mittelwerte aus zwei Messungen.

Vor Beginn der eigentlichen Versuche wurden Kontrollmessungen durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der enzymatischen Bestimmung von ATP, ADP und AMP abzuklären. In den Tabellen 0.0 und 0.1 sind die Einzelmeßwerte sowie Mittelwert und Standardabweichung von je 5 Messungen bei 2 gesunden Probanden für ATP, ADP und AMP wiedergegeben. Diese Daten zeigen, daß die Reproduzierbarkeit dieser Meßmethode als gut bezeichnet werden kann und sich somit für die Durchführung größerer Untersuchungsserien eignet.

II. 3.4 Waschen der Erythrozyten

Nach Zentrifugation der Blutproben im Kühlraum für 10 min bei 2000 U/min (Zentrifuge Heraeus Christ) wurde das überstehende Plasma einschließlich des dünnen weißlichen Films aus Leukozyten auf der Oberfläche von den sedimentierten Erythrozyten mit einer an eine Wasserstrichpumpe angeschlossenen Pipette abgesaugt. Eine dem abgesaugten Plasma etwa entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung (+ 4° C) wurde den sedimentierten Erythrozyten zugesetzt und hierauf mit einem elektromechanischen Reagenzglasschüttler die Erythrozytensuspension für 30 sec gemischt. Nach erneuter Zentrifugation für 10 min bei 2000 U/min schloß sich nochmals der gleiche Arbeitsgang an und wurde danach ein drittes Mal wiederholt.

II. 3.5 Einstellung des Hämatokrits

Die 3-fach gewaschenen Erythrozyten wurden mit gekühlter physiologischer Kochsalzlösung (+ 4° C) auf ein Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt und anschließend wiederum mit dem Reagenzglasschüttler für 30 sec gemischt. Aus dieser Erythrozytensuspension wurde dann der Hämatokrit (a) in üblicher Weise mit einer Hämatokritzentrifuge bestimmt. Nach der Formel

$$x = \frac{10 \cdot a}{25} \quad (1)$$

wurde das Volumen der Endsuspension, die einen Hämatokrit von 25 % hat, bestimmt (x = ml der Endsuspension, 10 = Volumen der Ausgangssuspension, 25 = angestrebter Hämatokrit). Anschließend erfolgte die Auffüllung der Ausgangssuspension auf das Volumen der Endsuspension mit physiologischer Kochsalzlösung (+ 4° C). Nach erneuter Mischung der Erythrozytensuspension mit dem Reagenzglasschüttler wurde eine Kontrolle des Hämatokrits vorgenommen, wobei eine Abweichung von $\pm 0,25$ % als obere Toleranzgrenze galt.

II. 3.6 Enteiweissung

Zur Enteiweissung der Erythrozytensuspensionen wurden Zentrifugenröhrchen mit 4 ml 0,6 Perchlorsäure für die ATP-Bestimmung sowie mit 5 ml 1,0 normaler Perchlorsäure für die ADP- und AMP-Bestimmungen vorbereitet.

II. 3.7 ATP-Messungen

In die vorbereiteten Röhrchen zur Enteiweissung wurde jeweils 1 ml Erythrozytensuspension der zu vermessenden Proben pipettiert. Nach Mischung über 30 sec mit dem Reagenzglasschüttler wurden die Proben außerhalb des Kühlraumes bei Raumtemperatur für etwa 10 min stehen gelassen und dann für 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Entsprechend den Untersuchungen von Dennemann (5) ist bei einer Verweildauer von etwa 10 min bei Raumtemperatur mit keiner wesentlichen Änderung des erythrozytären ATP-Gehaltes zu rechnen.

Entsprechend der Arbeitsvorschrift für den ATP-Test-Kit wurden folgende Lösungen in eine Glasküvette von 1 cm Schichtdicke pipettiert:

Lösung 1: 2,0 ml

Lösung 2: 0,2 ml

Überstand nach Enteiweissung: 0,2 ml

Nach Mischung dieser Lösungen mit einem Plastikspatel wurde mit einem Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 366 nm die Extinktion E1 gemessen. Nach Zugabe von 0,2 ml der Lösung 3 aus dem Test-Kit und Mischung mit einem Plastikspatel wurde der Stillstand der Reaktion abgewartet (ca. 10 min). Erfolgte keine wahrnehmbare Extinktionsveränderung mehr, konnte die Extinktion E2 bei der

gleichen Wellenlänge gemessen werden. Aus der Differenz $E_1 - E_2 = \Delta E$ errechnet sich der ATP-Gehalt der Suspension nach

$$\text{ATP (mg/100 ml)} = 0,451 \times \Delta E (2).$$

II. 3.8 ADP- und AMP-Messungen

In die im Eiswasserbad stehenden Zentrifugenröhrchen wurden 5,0 ml Perchlorsäure (1,0 n eiskalt) und 5,0 ml Erythrozytensuspension pipettiert. Nach Mischung über 30 sec mit dem Reagenzglasschüttler erfolgte die Zentrifugation für 10 min bei 3000 U/min. 5 ml des Überstandes wurden in ein weiteres im Eiswasserbad befindliches Zentrifugenröhrchen pipettiert und dann sofort mit 1 ml der Lösung 1 des ADP/AMP-Test-Kits versetzt. Unmittelbar danach wurde diese Lösung für 30 sec mit dem Reagenzglasschüttler gemischt und dann für 10 min im Eiswasserbad stengelassen. Daran schloß sich eine weitere Zentrifugation für 10 min bei 3000 U/min an. Der Überstand wurde in ein Reagenzglas abgegossen und außerhalb des Kühlraumes im Wasserbad auf + 25° C gebracht.

Entsprechend der Arbeitsvorschrift des ADP/AMP-Test-Kits wurden in eine Glasküvette von 10 cm Schichtdicke folgende Lösungen pipettiert:

- 2,0 ml des bei der letzten Zentrifugation gewonnenen Überstandes
- 0,2 ml der Lösung 2
- 0,2 ml der Lösung 3
- 0,02 ml der Lösung 4.

Nach Mischung dieser Lösungen mit einem Plastikspatel konnte nach 5 min mit einem Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 366 nm die Extinktion E_1 gemessen werden. Danach erfolgte die Zugabe von 0,02 ml der Lösung 5 und Mischung mit dem Plastikspatel. Nach 5 min (Stillstand der Reaktion) wurde bei einer Wellenlänge von 366 nm die Extinktion E_2 ermittelt. Nach Zugabe der Lösung 6 des Test-Kits sowie Mischung der Lösung mit einem Plastikspatel und

Abwarten des Stillstandes der Reaktion (ca. 15 min) wurde schließlich die Extinktion E3, wiederum bei 366 nm Wellenlänge, gemessen. Aus den Differenzen E1-E2 und E2-E3 konnte dann die Konzentration von ADP bzw. AMP errechnet werden nach

$$\text{ADP (mg/100 ml)} = 0,0035 \quad (\text{E1} - \text{E2}) \quad (3.)$$

$$\text{AMP (mg/100 ml)} = 0,00143 \quad (\text{E2} - \text{E3}) \quad (4.)$$

II. 3.9 Rechengrößen

Entsprechend den Vorstellungen von Atkinson (1), wonach das Adenylsäuresystem (AMP + ADP + ATP) in seiner Fähigkeit, Energie aufzunehmen, zu lagern und abzugeben, einer elektrochemischen Batterie gleicht, wurden, um den energetischen Status der Erythrozyten beurteilen zu können, aus den erhaltenen Meßdaten das Verhältnis ATP : ADP, die Summe der drei Adenosinnucleotide sowie das Energy charge potential

$$\text{ECP} = \frac{0,5 + \text{ADP} + \text{ATP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}} \quad (5.)$$

errechnet.

II. 4 Ergebnisse

Die Einzelmeßwerte der erhobenen Befunde sind in den Tabellen 1.1 (gesunde Probanden), 2.1, 3.1, 4.1 und 5.1 zusammengestellt. Die Einzelmeßwerte des Patientenkollektivs aus den Spalten "leer" der Tabellen 2.1 bis 5.1 wurden nach Geschlechtszugehörigkeit sowie Stadium der Erkrankung geordnet (Tab. 6). Die daraus errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Adeninnucleotide zusammen mit der Altersverteilung sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Es zeigt sich, daß sowohl die Gesamtkollektive jeden Stadiums als auch beide Geschlechtergruppen hinsichtlich der Altersverteilung als nahezu homogen anzusehen sind (mittleres Alter zwischen 70 und 80 Jahren (Tab. 7).

Für das Normalkollektiv (Tab. 1.2): ATP $29,61 \pm 2,59$ mg/100 ml, ADP $2,39 \pm 0,47$ mg/100 ml, AMP $0,55 \pm 0,17$ mg/100 ml. Graphisch sind diese Daten in Abbildung 5 dargestellt.

n=12, männliche, gesunde Probanden
Alter 39,8 ± 7,7 (33-52)

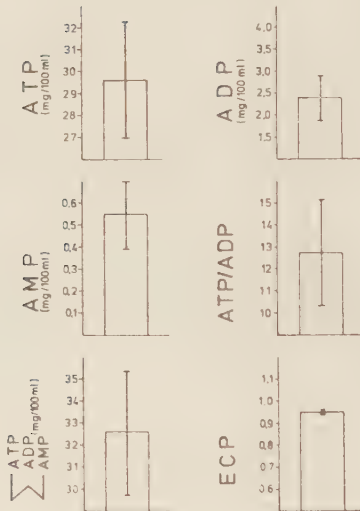


Abbildung 5

Erythrozytäre energiereiche Phosphate und
daraus errechnete Größen bei 12 gesunden
Probanden

Die Werte stehen in Einklang mit den Daten von Laudan (36) und Dennemann (5). Das Verhältnis ATP/ADP beträgt $12,74 \pm 7,43$, die Summe aller drei Adennucleotide $32,60 \pm 2,77$ und das ECP (1) $0,95 \pm 0,01$ mg/100 ml. Entsprechend den Vorstellungen von Atkinson (1) mußte das ECP theoretisch bei 1,0 liegen. Der in dieser Studie errechnete Wert liegt diesem theoretischen Wert sehr nahe, und es kann angenommen werden, daß der Ausdruck eines normalen Adennucleotidstoffwechsels in den Erythrozyten der gesunden Probanden ist. Für die weitere statistische Bearbeitung wurden die Daten des Normalkollektivs nicht weiter berücksichtigt, da der mittlere Altersunterschied zwischen beiden Kollektiven (Normalkollektiv $39,9 \pm 7,7$ Jahre; Patientenkollektiv $73,2 - 78,0$ Jahre (Tab. 7) etwa 30 Jahre beträgt und nicht bekannt ist, ob der erythrozytäre Adennucleotidgehalt in Abhängigkeit vom Alter Veränderungen aufweist.

Unter der Annahme, daß der von Reid et al. (44) und Ehrly u. Köhler (17) berichteten verminderten Erythrozytenverformbarkeit bei Patienten mit PADS biochemisch ein verminderter erythrozytärer ATP-Gehalt entspricht, wurden die Daten der Tabelle 6 zum einen pro Stadium für jedes Adennucleotid hinsichtlich Männern und Frauen verglichen und zum anderen jedes Kollektiv jeden Stadiums gegen das nachfolgende. Insgesamt ergaben sich dadurch 36 Vergleiche, siehe Tabelle 8. Für die statistische Analyse der Daten aus Tabelle 6 wurde der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben eingesetzt. Ein signifikanter Unterschied wurde dann angenommen, wenn $2\alpha \leq 0,05$ wurde.

Die ATP-Werte der Männer des Stadiums III sind signifikant niedriger als diejenigen der Männer des Stadiums I. Das gleiche Ergebnis findet sich für die ATP-Werte der Männer des Stadiums III im Vergleich zu den ATP-Werten der Frauen der Stadien I und II. Ebenso ist der ATP-Gehalt der Erythrozyten des Gesamtkollektivs, also aller Männer und Frauen des Stadiums III signifikant niedriger als derjenige des Gesamtkollektivs der Stadien I und II.

Die ADP-Werte der Männer des Stadiums III sind signifikant höher als diejenigen der Männer des Stadiums II, diese wiederum sind höher als diejenigen der Frauen des Stadiums I. Der erythrozytäre ADP-Gehalt des Gesamtkollektivs, also aller Männer und Frauen des Stadiums III ist signifikant höher als derjenige der Stadien I und II. Beim AMP-Gehalt finden sich keine Unterschiede in den untersuchten Gruppen.

Bemerkenswert ist, daß der mittlere erythrozytäre ATP-Gehalt bei den Männern im Stadium II wesentlich niedriger liegt als derjenige der Frauen, und daß die ATP-Werte der Männer der Stadien II und III signifikant niedriger sind als diejenigen der Frauen des Stadiums I. Hier deutet sich eventuell ein geschlechtsspezifisches Verhalten der erythrozytären ATP-Werte an, wodurch letztlich auch die Befunde von Reid et al. (44) und Ehrly u. Köhler (17) erklärt werden könnten.

Das Gesamtergebnis der statistischen Analyse der Meßdaten aus Tabelle 6 ist in Tabelle 8 wiedergegeben. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzel- und Gesamtkollektive jeden Stadiums sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Dazu ist zu bemerken, daß für sämtliche untersuchten Gruppen Unterschiede zu dem Normalkollektiv (Tab. 1.2) bestehen, die jedoch wegen des nicht sicher auszuschließenden Altersanges für den erythrozytären Adeninnucleotid-Gehalt nicht weiter ausgewertet wurden. In Abbildung 6 sind die Daten aus Tabelle 7 graphisch dargestellt.

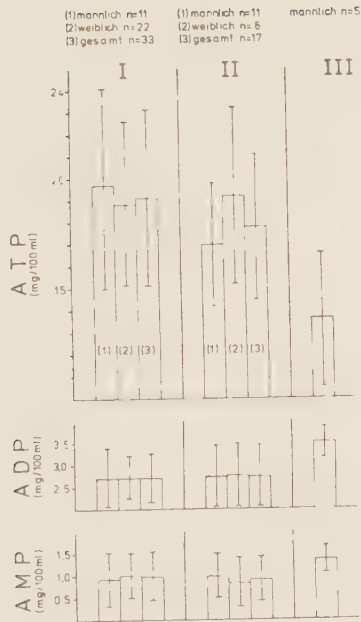


Abbildung 6

Erythrozytäre energiereiche Phosphate bei männlichen und weiblichen Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung

II. 4.1 Zusammenfassende Darstellung der Meßwerte und statistische Analyse

Die aus den Adeninnucleotidmeßwerten ermittelten Rechengrößen wie Verhältnis ATP/ADP, Summe der Adeninnucleotide sowie das ECP sind im Vergleich zu den Daten des Normalkollektivs (Tab. 1.2) bei den Patienten durchgehend erniedrigt, wobei insbesondere das ECP als Indikator dafür angesehen werden kann, daß im Patientenkollektiv eine Störung des Stoffwechsels der Adeninnucleotide vorliegt (Tab. 2.3 bis 5.3, Spalten "leer").

Eine Zusammenfassung der statistischen Analyse der vorliegenden Daten zeigt, daß in Abhängigkeit vom Schweregrad der PADS der erythrozytäre ATP-Gehalt absinkt, wobei insbesondere Männer betroffen sind. Gleichzeitig findet sich ein Abfall des ECP als Ausdruck des reduzierten energetischen Zustandes des Erythrozyten. In diesen biochemischen Befunden mag die Ursache für die von Reid et al. (44) und Ehrly u. Köhler (17) erhobenen biophysikalischen Befunde, nämlich Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit bei PADS, zu suchen sein. Eine wesentliche Stütze für diese Hypothese sind die Daten von Nakao (39,40,41), Weed et al. (60) und La Celle (33), die belegen, daß die Höhe des erythrozytären ATP-Gehaltes ein die Verformbarkeit dieser Zellen steuernder Parameter ist.

III. Untersuchungen zur Beeinflussung des erythrozytären Adeninnucleotidgehaltes bei Patienten mit PADS durch BL 191

Für Pentoxifyllin (3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin) wurde mehrfach nachgewiesen, daß es sowohl im Tierexperiment (50) als auch in in vitro-Experimenten an Humanblut (4,54) den Gehalt der Erythrozyten an ATP steigert. Weiterhin haben verschiedene Arbeitsgruppen gezeigt, daß diese Substanz sowohl nach Applikation bei Gefäßkranken (14) als auch bei Gesunden (23) die Verformbarkeit der Erythrozyten steigert. Ebenso konnte gezeigt werden, daß unter den verschiedensten in vitro-Versuchsbedingungen eine Steigerung der Verformbarkeit der Erythrozyten durch Pentoxifyllin zu erzielen ist (16,24,37,54,63). Weiterhin wurde in mehreren Veröffentlichungen belegt, daß diese Substanz die Blutviskosität bei Gefäßkranken erniedrigt (7,21,25,27,31,42,46,55). Dabei kann angenommen werden, daß die entsprechend den Befunden von Reid et al. (44) und Ehrly u. Köhler (17) erhöhte Blutviskosität bei diesen Patienten durch eine erhöhte Erythrozytenrigidität bedingt ist, und daß die in diesen Arbeiten berichtete Senkung der Blutviskosität durch Pentoxifyllin über eine Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit erreicht wird. Von Interesse war weiterhin, daß in kontrollierten klinischen Studien der Nachweis der Wirksamkeit von Pentoxifyllin in verschiedenen galenischen Zubereitungen bei PADS geführt werden konnte. Insbesondere konnte in Doppelblindversuchen gezeigt werden, daß (R)_Trental 400, eine Drogeform, aus der der Wirkstoff Pentoxifyllin verzögert freigesetzt wird, eine signifikante klinische Besserung der Beschwerden bei PADS bewirkt (20,32,49). Aufgrund der mit Pentoxifyllin erhobenen hämorrheologischen Befunde sowie der Publikationen über Störungen der Fließeigenschaften des Blutes bei Patienten mit PADS kann angenommen werden, daß Pentoxifyllin über eine Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit infolge Erhöhung des erythrozytären ATP-Spiegels seine Wirkung entfaltet. Ein weiteres Ziel dieser Studie war, zu prüfen, ob Pentoxifyllin gerichtete Änderungen im Adeninnucleotidgehalt der Erythrozyten von Patienten mit PADS

bewirkt. Zu diesem Zweck wurde eine Drageeform (Trental 400) eingesetzt, aus welcher der Wirkstoff Pentoxifyllin verzögert freigesetzt wird, da diese galenische Zubereitung offenbar am besten wirksam ist und damit kontinuierliche Blutspiegel über mindestens 12 Stunden erzielt werden können (29). Weiterhin wurden Pentoxifyllin-Infusionen verabreicht, um zu prüfen, ob auch nach direkter, intravenöser Applikation dieser Substanz gerichtete Veränderungen im Adeninnucleotidgehalt der Erythrozyten bei dem untersuchten Patientenkollektiv auftreten.

III. 1 Behandlungsgruppen

Insgesamt wurden 56 Patienten mit PADS untersucht. Auswahlkriterien und Untersuchungskollektiv sowie die Versuchsbedingungen werden in den entsprechenden Kapiteln beschrieben. Eine Zusammenstellung der Einzeldaten jedes untersuchten Patienten wird in den Tabellen 2.0, 3.0, 4.0 und 5.0 gegeben (Initialen, Geschlecht, Alter, Stadium der PADS, sonstige Erkrankung, Medikation). Ebenfalls für das Patientenkollektiv gelten die Angaben in den Kapiteln "Vorbereitung und Durchführung der Blutentnahmen" sowie "Meßmethodik".

Dosierung: Es wurden insgesamt 4 Behandlungsgruppen gebildet. In drei Behandlungsgruppen wurde Trental 400 (400 mg Pentoxifyllin in verzögerter Freisetzung) oral, in der vierten Pentoxifyllin als intravenöse Infusion gegeben. Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

- Gruppe 1: 12 Patienten mit allen Stadien PADS (Tab. 2.0) erhielten 1 x 1 Dragee Trental 400. Zur Messung des Gehaltes der Erythrozyten an energiereichen Phosphaten erfolgte zu den Zeiten 0, 2 Stunden und 3 Stunden nach Applikation des Dragees eine Blutentnahme. Der Versuch wurde morgens um 8.00 h begonnen.
- Gruppe 2: 23 Patienten aller Stadien mit PADS (Tab. 3.0) erhielten 1 x 2 Dragees Trental 400. Der weitere Versuchsablauf entsprach demjenigen der Gruppe 1.
- Gruppe 3: 12 Patienten aller Stadien mit PADS erhielten über 14 Tage 3 x 1 Dragee Trental 400, täglich zu den Zeiten 8.00, 15.00 und 22.00 h. Zur Messung des Gehaltes der Erythrozyten an energiereichen Phosphaten wurden Blutentnahmen zur Zeit $t = 0$ (Versuchsbeginn), nach 1, 5, 7 und 14 Tagen durchgeführt. Versuchsbeginn war auch in dieser Gruppe jeweils 8.00 h. Die Blutentnahmen er-

folgten an den jeweils angegebenen Meßtagen zur gleichen Uhrzeit.

Gruppe 4: 9 Patienten aller Stadien mit PADS (Tab. 5.0) erhielten 300 mg Pentoxifyllin in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung mittels eines Perfusors intravenös innerhalb von 30 Minuten. Zur Messung des Gehaltes der Erythrozyten an energiereichen Phosphaten erfolgten Blutentnahmen zu den Zeiten 0, 1, 2 und 3 Stunden nach Versuchsbeginn. Die Untersuchung wurde morgens um 8.00 h begonnen.

III. 2 Ergebnisse

Die Einzelwerte der gemessenen Konzentrationen an ATP, ADP und AMP in den Behandlungsgruppen 1 - 4 sind zusammen mit den Leerwerten in den Tabellen 2.1, 3.1, 4.1 und 5.1 aufgeführt. Die aus diesen Meßwerten ermittelten Rechengrößen ATP/ADP, Σ aller 3 Adeninnucleotide und ECP sind für jeden Patienten jeder Behandlungsgruppe in den Tabellen 2.2, 3.2, 4.2 und 5.2 wiedergegeben. Die entsprechenden Mittelwerte mit Standardabweichungen für die einzelnen Adeninnucleotide sowie die daraus errechneten Größen zu den verschiedenen Meßzeitpunkten sind für jede Behandlungsgruppe in den Tabellen 2.3, 3.3, 4.3 und 5.3 zusammengefaßt. Graphisch ist das Verhalten der einzelnen Adeninnucleotide in den Abbildungen 7, 8 und 9 dargestellt.

Die statistische Auswertung der Meßdaten der therapeutischen Kollektive erfolgte mit dem t-Test für verbundene Stichproben, wobei als Bezugsgröße immer der Leerwert genommen wurde. In Behandlungsgruppe 3 (3 x 1 Dragee Trental 400 täglich über 14 Tage) traten im Laufe der Zeit zahlreiche Ausfälle auf (Tab. 4.0), so daß eine weitere Bewertung dieser Daten nicht vorgenommen wurde. Es bestehen außerdem begründete Zweifel daran, daß die Patienten dieses Kollektivs regelmäßig die pro Tag vorgesehene Menge Trental 400 eingenommen haben.

In Behandlungsgruppe 1 (1 x 1 Dragee Trental 400, Blutentnahmen 2 und 3 Stunden p.a.) findet sich nach Verabreichung von Trental 400 zu beiden Meßzeiten ein statistisch signifikanter Anstieg des erythrozytären ATP-Gehaltes von $18,53 \pm 3,75$ mg/100 ml (Leerwert) auf $20,90 \pm 3,67$ mg/100 ml nach 2 Stunden und nach 3 Stunden auf $20,40 \pm 3,64$ mg/100 ml. Die Werte für ADP und AMP (Tab. 2.3) fallen signifikant ab ($p < 0,01$). Dementsprechend findet sich keine Veränderung in der Summe aller drei Adeninnucleotide. Hingegen steigt der Quotient ATP/ADP 2 und 3 Stunden nach Applikation von 1 x 1 Dragee Trental 400 ebenso wie das ECP signifikant an ($p < 0,01$). Die Ergebnisse des Verhaltens der 3 Adeninnucleotide unter dem Einfluß von

Pentoxifyllin in dieser Behandlungsgruppe sind in Abbildung 7 dargestellt.

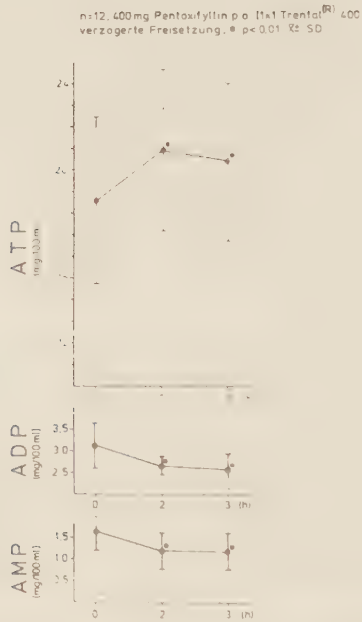


Abbildung 7

Einfluß von 400 mg Pentoxifyllin, verabreicht als 1 x 1 Dragee Trental 400, auf die erythrozytären energiereichen Phosphate von 12 Patienten mit peripherer arterieller Durchblutungsstörung

In Behandlungsgruppe 2 (1 x 2 Dragees Trental 400, Blutentnahmen 2 und 3 Stunden p.a.) findet sich nach Applikation von 800 mg Pentoxifyllin ein statistisch signifikanter Anstieg ($p < 0,01$) des erythrozytären ATP-Gehaltes nach 2 Stunden auf $17,12 \pm 3,2$ mg/100 ml im Vergleich zum Ausgangswert von $15,66 \pm 3,86$ mg/100 ml. Nach 3 Stunden ist der erythrozytäre ATP-Gehalt in dieser Behandlungsgruppe nicht mehr signifikant unterschiedlich ($16,51 \pm 2,99$ mg/100 ml) im Vergleich zum Leerwert. Bemerkenswert ist, daß in diesem Kollektiv die Ausgangswerte des erythrozytären ATP-Gehaltes um etwa 3 mg/100 ml unter demjenigen der Behandlungsgruppe 1 liegen. Dieser Unterschied könnte daher rühren, daß in diesem Kollektiv (Tab. 3.0) wesentlich mehr Patienten mit schwereren PADS enthalten sind als in dem der Behandlungsgruppe 1 (Tab. 2.0). Wie auch bei dem Patientenkollektiv, das 1 x 1 Dragee Trental 400 erhielt, findet sich in dieser Gruppe ein signifikanter Abfall ($p < 0,01$) der ADP- und AMP-Werte 2 und 3 Stunden nach Versuchsbeginn. Die Summe aller drei Adeninnucleotide zeigt wiederum keine Veränderung, hingegen ist das Verhältnis ATP/ADP sowie das ECP signifikant erhöht ($p < 0,01$). Das Gesamtergebnis aller Meß- und Rechengrößen aus der Behandlungsgruppe 2 ist in Tabelle 3.3 zusammenfassend dargestellt. Das Verhalten der 3 Adeninnucleotide wird in Abbildung 8 wiedergegeben.

n=23, 800mg Pentoxifyllin p.o.11+2 Trental® 400,
verzögerte Freisetzung), - $p < 0.01$ $\bar{x} \pm SD$

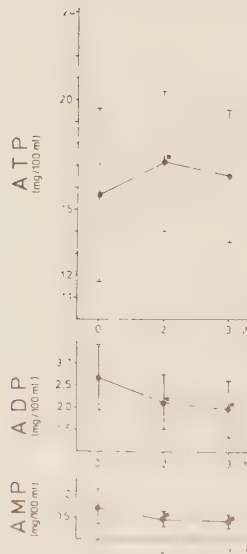


Abbildung 8

Einfluß von 800 mg Pentoxifyllin, verabreicht
in Form von 2 Dragees Trental 400 auf die ery-
throzytären energiereichen Phosphate bei 23
Patienten mit peripherer arterieller Durchblu-
tungsstörung

In Behandlungsgruppe 4 (300 mg Pentoxifyllin über 30 min in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung infundiert, Blutentnahmen 1, 2 und 3 Stunden p.a.) findet sich nach 1 und 2 Stunden der erythrozytäre ATP-Gehalt auf dem 5%-Niveau erhöht. Nach 3 Stunden ist diese Erhöhung auf dem 1%-Niveau zu sichern im Vergleich zum Leerwert (Tab. 5.3). Bemerkenswert ist in diesem Kollektiv wiederum, daß die Ausgangswerte des erythrozytären ATP-Gehaltes denjenigen der Behandlungsgruppe 1 gleichen (Tab. 2.3), was darauf zurückgeführt werden kann, daß die Patienten, die in Behandlungsgruppe 1 bzw. in Behandlungsgruppe 4 aufgenommen wurden, sich hinsichtlich der Häufigkeit des Vorkommens verschiedener Schweregrade von PADS gleichen (Tab. 2.0, 5.0). Im Gegensatz zu den Behandlungsgruppen 1 und 2 findet sich bei Behandlungsgruppe 4 keine Änderung des erythrozytären ADP-Gehaltes, wohingegen der AMP-Gehalt wiederum signifikant abfällt. Das Verhältnis ATP/ADP ist nach 2 Stunden in diesem Kollektiv signifikant ($p < 0,05$) unter dem Einfluß von Pentoxifyllin angestiegen, ebenso ist zu allen Meßzeiten nach Applikation von Pentoxifyllin die Summe aller 3 Adeninnucleotide signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$) erhöht, was dadurch bedingt ist, daß der ATP-Gehalt sich über den Versuchszeitraum nicht verändert hat. Es findet sich weiterhin nach 2 und 3 Stunden nach Applikation von Pentoxifyllin ein signifikanter Anstieg des ECP. Das Gesamtergebnis der Meß- und Rechengrößen dieses Behandlungskollektivs ist in Tabelle 5.3 zusammengefaßt. Das Verhalten der Adeninnucleotide wird in Abbildung 9 wiedergegeben.

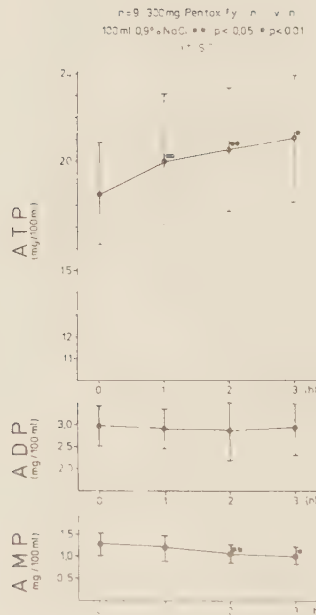


Abbildung 9

Einfluß von 300 mg Pentoxifyllin intravenös auf das Verhalten der erythrozytären energiereichen Phosphate bei 9 Patienten mit peripherer arterieller Durchblutungsstörung

In Tabelle 9 sind die prozentualen Änderungen von ATP, ADP und AMP für alle 3 auswertbaren Behandlungskollektive zu den jeweiligen Meßzeiten wiedergegeben. Es kann festgestellt werden, daß 2 Stunden nach Applikation von Pentoxifyllin eine mittlere Erhöhung des erythrozytären ATP-Gehaltes von etwa 10 % (9,3 % - 12,6 %) gemessen werden kann. Diese Steigerung bleibt auch in etwa nach 3 Stunden noch erhalten (5,4 % - 13,8 %). Die Änderungen des erythrozytären Gehaltes an ADP und AMP bewegen sich in erheblich größeren Bereichen, wobei bemerkenswert ist, daß unter der Infusion von Pentoxifyllin die prozentualen Änderungsraten wesentlich geringer sind als unter der Applikation von Drogees, aus welchen Pentoxifyllin verzögert freigesetzt wird. Diese Unterschiede mögen darauf beruhen, daß die Halbwertszeit von Pentoxifyllin relativ kurz ist (28) und nach 2 und 3 Stunden nach Infusion der Substanz keine wesentlichen, die erythrozytäre Biochemie beeinflussenden Wirkspiegel mehr vorliegen.

Als wesentlicher Befund dieser Untersuchungsserie bei den 3 auswertbaren Kollektiven ergibt sich, daß Pentoxifyllin in den verschiedenen applizierten Dosen zu einer signifikanten Erhöhung des erythrozytären ATP-Gehaltes sowie des ECP führt.

III. 3 Diskussion

Es kann als erwiesen angesehen werden, daß die Höhe des erythrozytären ATP-Gehaltes die Form und Funktion der roten Blutkörperchen, insbesondere deren Verformbarkeit bestimmt (33,34,39,40,41,48,59,60,64). Eine Verminderung des Gehaltes an ATP in den Erythrozyten bewirkt eine Regidifizierung der Membran, die dazu führt, daß die Passage der Erythrozyten durch die Kapillaren, deren Durchmesser unter denjenigen der roten Blutkörperchen liegen, erschwert wird. Neben dem intrazellulären ATP spielt offenbar der erythrozytäre Gehalt an Kalzium und Magnesium eine Rolle für die Verformbarkeit der Erythrozytenmembran (61). Diese rigidifiziert erheblich, wenn intrazelluläres Kalzium mit ihr reagiert. ATP kann durch Bindung an Kalzium und Magnesium diesen Effekt verhindern oder zumindest herabsetzen. Diese Prozesse scheinen eine wesentliche Rolle bei der fortschreitenden Reduzierung der Lebensfähigkeit von gelagerten Erythrozyten zu spielen (33). Es ist vermutet worden, daß diese Änderungen Ausdruck einer Sol-Gel-Transformation eines Kalzium-Magnesium-ATP abhängigen, Actomysin-ähnlichen Membranproteins sind (61). Die Schlüsselrolle, die ATP für die Erhaltung der normalen Erythrozytenverformbarkeit hat, mag erklären, warum niedrige ATP-Werte in alten Zellen diese dazu prädisponieren, aus der Zirkulation entfernt zu werden. Weiterhin kann dieser Mechanismus die Erklärung dafür liefern, daß bei verschiedenen kongenitalen hämolytischen Anämien, die mit enzymatischen Defekten im Embden-Meyerhof-Zyklus einhergehen, die Lebenszeit der Erythrozyten verkürzt ist (56). Die Tatsache, daß rote Blutkörperchen bei der hereditären Sphärozytose etwa normale ATP-Spiegel haben, läßt vermuten, daß die Zellen bei dieser Erkrankung einen höheren ATP-Bedarf haben als normale Erythrozyten.

ATP bindet sich an deoxygeniertes Hämoglobin, und diese Tatsache mag gleichermaßen eine Rolle spielen für die Membraneigenschaften der Erythrozyten, da eine wesentliche Bindung von intrazellulärem ATP an deoxygeniertes Hämoglobin, wie es z.B. in Gebieten stagnie-

renden Blutflusses oder niedrigen Sauerstoffdruckes denkbar ist, zu einem merkbaren Anstieg der zellulären Rigidität kommen kann. Dieser Mechanismus kann dazu beitragen, daß in Bezirken niedriger Oxygenierung bzw. starker Sauerstoffausnutzung mit einer erheblichen Verschlechterung der Erythrozytenverformbarkeit zu rechnen ist (61).

Der Frage der Bedeutung des ATP-Gehaltes für die physikalischen Eigenschaften des Erythrozyten wurde im wesentlichen im Rahmen der Transfusionsmedizin nachgegangen (33,39,40,60), jedoch wurde dieses Problem bisher kaum im Rahmen der klinischen Medizin, insbesondere nicht in der Angiologie, bearbeitet. Zwar liegen zahlreiche Publikationen vor, die über eine Erhöhung der Blutviskosität bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen berichten (6), hingegen wurde bisher in keiner Arbeit versucht, Beziehungen zwischen Erythrozytenmetabolismus und Erythrozytenverformbarkeit zu finden. Dies mag einerseits daran liegen, daß das Problem erst in neuerer Zeit als wesentlich erkannt worden ist (10), und daß andererseits biochemische und biophysikalische Methoden gleichzeitig eingesetzt werden müssen, um entsprechende Beziehungen aufzeigen zu können. Erste Hinweise darauf, daß bei Patienten mit chronischen Durchblutungsstörungen der erythrozytäre ATP-Gehalt erniedrigt ist, finden sich bei Jarkowska-Kozłowska (30). Weiterhin haben Göbel et al. (22) gezeigt, daß sich bei Patienten im Schock (kardiogen, postoperativ, hypoglykämisch) erniedrigte erythrozytäre ATP-Werte finden. Diese Arbeitsgruppe hat jedoch nicht in Betracht gezogen, daß ihr Befunde zumindest Mitursache der Zirkulationsstörung bei den verschiedenen untersuchten Schockformen sein können. Schließlich haben Reid et al. (44) sowie Ehrly u. Köhler (17) 1976 gezeigt, daß bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen eine Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit vorliegt. Die Schlußfolgerung aus diesen vorläufigen biochemischen und biophysikalischen Daten ist, daß, unter der Annahme, ATP sei der die Erythrozytenverformbarkeit steuernde Faktor, bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen der erythrozytäre ATP-Gehalt in irgendeiner Weise vermindert ist. In der vorliegenden Untersuchung konnte dies anhand von Messungen an 56 Patienten mit verschiedenen Schweregraden arterieller Durchblu-

tungsstörungen belegt werden, und es wird angenommen, daß diese Befunde ihr biophysikalisches Korrelat in den Daten von Reid et al. (44) und Ehrly u. Köhler (17) haben. Interessanterweise findet sich parallel zur Zunahme des Schweregrades der Erkrankung eine Abnahme des erythrozytären ATP-Gehaltes, wobei diese Beziehung bei Männern ausgeprägter ist als bei Frauen. Ob hier geschlechtsspezifische Faktoren eine Rolle spielen oder aber zusätzlich exogene Noxen (Zigarettenrauchen, Ernährungsgewohnheiten, Arbeitsbedingungen etc.) mitwirken, bedarf weiterer Abklärung. Auch kann nur vermutet werden, warum der erythrozytäre ATP-Gehalt bei Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen erniedrigt ist. Einerseits kann hier eine primäre Störung vorliegen, welche zu einer kapillären Perfusions- und damit Nutritionsstörung führt, d.h., mit der wie auch immer induzierten Entwicklung der Durchblutungsstörung beginnt ein zunehmender Abfall des Gehaltes an ATP in den Erythrozyten. Auch die fortschreitende Okklusion der großen Gefäße muß als Faktor in Betracht gezogen werden, welcher den Perfusionsdruck reduziert und damit die ohnehin durch Membranrigidifizierung in der Kapillarpassage behinderten Erythrozyten einem geringeren Verformungszwang unterwirft. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß ATP bei Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen vermehrt an deoxygeniertes Hämoglobin gebunden wird bzw. bei diesen Patienten nur deoxygeniertes Hämoglobin vorliegt, welches ATP abbindet, wodurch Membranrigidifizierungen auftreten. Diese Möglichkeit besteht im Falle erhöhter Sauerstoffextraktion aus den Erythrozyten. Es kann also letztlich nicht entschieden werden, ob die in dieser Untersuchung gefundene, stadienabhängige Erniedrigung des erythrozytären ATP-Gehaltes Ursache oder Folge der peripheren arteriellen Durchblutungsstörung ist.

Im Rahmen der Transfusionsmedizin sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden mit dem Ziel, den erythrozytären ATP-Gehalt wieder anzuheben (33,53,57). Im wesentlichen hat sich dabei ergeben (57), daß der Zusatz von Adenin zu einer Erythrozytensuspension zu einer Erhöhung des intrazellulären ATP-Gehaltes führt. Der Riboseanteil des neu synthetisierten Adennucleotids kann entweder durch Phosphorylyse des Inosins oder die Verstoffwechslung von Glukose durch die

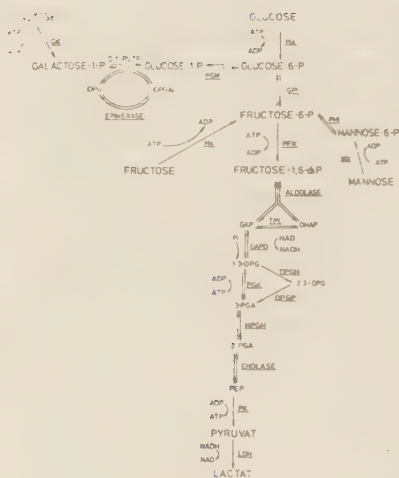
kombinierte Reaktion der Transketolase und Aldolase oder die Dehydrogenasen des Hexosemonophosphat-Shunt zur Verfügung gestellt werden. Der Riboseanteil wird dann mit dem Adenin durch die Adeniphosphoribosyltransferase verknüpft. Glukose ist die Hauptenergiequelle für den Erythrozytenmetabolismus, und der gesamte Stoffwechsel dieser Zelle ist darauf ausgerichtet, Hämoglobin in reduziertem Zustand zu erhalten, was bedingt, daß intrazellulär bestimmte Konzentrationen verschiedener organischer und anorganischer Ionen vorliegen müssen (2). Der anaerobe Abbau von Glukose zu Pyruvat und Laktat im Embden-Meyerhof-Zyklus kann eine Phosphorylierung von ADP zu ATP und eine Reduktion von NAD zu NADH zur Folge haben. Der gesamte Stoffwechselweg ist in Abbildung 10 dargestellt.

Abbildung 10*)

Der Metabolismus von Glukose, Galaktose, Mannose und Fruktose in Erythrozyten. Enzyme, die die verschiedenen metabolischen Schritte katalysieren, sind unterstrichen.

Folgende Abkürzungen werden verwandt:

GK	= Galaktokinase
G-1-PUTR	= Galaktose-1-P Uridyltransferase
UDPG	= Uridin-Diphospho-Glukose
UDPGAL	= Uridin-Diphospho-galaktose
PGM	= Phosphoglukomutase
Hx	= Hexokinase
GPI	= Glukose-Phosphat-Isomerase
PMI	= Phosphomannose-Isomerase
PFK	= Phosphofruktokinase
TPI	= Triose-Phosphat-Isomerase
GAP	= D-Glyzeraldehyd-3-P
DHAP	= Dihydroxyazeton-P
GAPD	= Glyzeraldehyd-Phosphat-Dehydrogenase
1,3-DPG	= 1,3 Diphosphoglyzerinsäure
DPGM	= Diphosphoglyzeromutase
2,3-DPG	= 2,3 Diphosphoglyzerinsäure
PGK	= Phosphoglyzeratkinase
DPGP	= Diphosphoglyzerin-phosphotase
3-PGA	= 3-Phosphoglyzerinsäure
MPGM	= Monophosphoglyzerin-mutase
2-PGA	= 2-Phosphoglyzerinsäure
PEP	= Phosphoenolpyruvat
PK	= Pyruvatkinase
LDH	= Laktatsäure-Dehydrogenase



*) Nach Beutler (2)

Eine wichtige Funktion von ATP ist, Energie für die Pumpe zu liefern, welche Natrium aus der Zelle ausschleust und Kalium in diese hineinpumpt. Dieser Vorgang scheint unter anderem mit der Aufrechterhaltung der charakteristischen bikonkaven Form des Erythrozyten verknüpft zu sein. Weiterhin ist ATP für die Synthese bestimmter lebenswichtiger Verbindungen des Erythrozyten wie FAD, AMP und CFH erforderlich. Die Produktion von 2,3-Diphosphoglyzerat ist eine weitere wichtige Funktion des Embden-Meyerhof-Zyklus. Zusammen mit ATP reguliert dieser Phosphatester die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Nach Bildung von 1,3-Diphosphoglyzeratsäure (1,3-DPG) teilt sich der Embden-Meyerhof-Zyklus. 1,3-DPG kann konvertiert werden zu 3-Phosphoglyzerat durch die Phosphoglyzeratkinase, was zu einer Phosphorylierung von ADP zu ATP führt, oder es kann durch die Diphosphoglyzeratmutase in 2,3-Diphosphoglyzerat katabolisiert werden, welches durch eine Phosphatase wiederum zu 3-Phosphoglyzerat katabolisiert werden kann. Diese Stoffwechselwege erlauben es, daß der Erythrozyt Glukose mit oder ohne einen Nettogewinn an ATP metabolisieren kann. Demzufolge können die ADP phosphorylierenden Funktionen der Glykolyse durchgeführt werden, unabhängig von den Methämoglobin reduzierenden Funktionen. Es existiert allerdings noch eine weitere Möglichkeit der Glukosemetabolisierung in Erythrozyten. Dies ist der direkte oxydative Shunt, der Hexosemonophosphat-Shunt (Abb. 11). Bei diesem Stoffwechselweg ist das reduzierte Koenzym nicht NAD, wie im Embden-Meyerhof-Zyklus, sondern NADP (cNADPH). Die Hauptfunktion des reduzierten NADP scheint, durch die Glutathionreduktasereaktion, die Erhaltung des Glutathions im reduzierten Zustand zu sein. Dem Glutathion kommt offenbar die Aufgabe zu, Sulfhydrylgruppen im aktiven, reduzierten Zustand zu erhalten und durch die Glutathionperoxydase Wasserstoffperoxyd zu entgiften.

Obwohl Glukose die Hauptenergiequelle für das rote Blutkörperchen unter Normalbedingungen ist, können andere Substrate ebenso metabolisiert werden. Dazu gehören insbesondere Inosin, Fruktose, Mannose und Galaktose. Die Stoffwechselwege dieser Substrate sind in Abbildung 10 (Fruktose, Mannose, Galaktose) und Abbildung 11 (Inosin) wiedergegeben.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß 1. ein Nettogewinn an erythrozytären ATP einmal möglich ist, wenn 1,3-DPG durch die Phosphoglyzeratkinase in 3-Phosphoglyzerinsäure konvertiert wird und dadurch ADP zu ATP phosphoryliert wird, und daß 2. durch eine Steigerung der Glykose in den Erythrozyten ATP gewonnen werden kann.

Aus dieser Kenntnis der erythrozytären Glykolyse ergeben sich vier Möglichkeiten, zu klären, warum bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen ein erniedrigter erythrozytärer ATP-Gehalt vorliegt. Es könnte sein, daß

1. die Aktivität der Phosphoglyzeratkinase vermindert ist,
2. die Glykolyse im wesentlichen über den Hexosemonophosphat-Shunt abläuft,
3. 1,3-DPG durch die Diphosphoglyzeratmutase in 3-DPG umgewandelt wird, oder daß
4. die Glykolyse insgesamt bei diesen Patienten auf einem niedrigeren Niveau verläuft.

Aus den erarbeiteten Meßdaten kann eine Entscheidung für eine der genannten Möglichkeiten nicht getroffen werden. Ebenso kann nicht erklärt werden, wie die durch Pentoxifyllin bewirkte Erhöhung des erythrozytären ATP-Gehaltes bei diesen Patienten zustandekommt. Zum einen ist es vorstellbar, daß einer der obengenannten Faktoren durch die Substanz aktiviert oder z.B. die Glykolyse vom Hexosemonophosphat-Shunt auf den Embden-Meyerhof-Zyklus umgestellt wird, wobei der Stoffwechselweg hauptsächlich über die Phosphoglyzeratkinase gehen mußte; zum anderen ist noch denkbar, daß durch Pentoxifyllin insgesamt die Glykolyse in den Erythrozyten gesteigert oder durch diese Substanz vermehrt Glukose in die Zellen eingeschleust wird. Es bleibt in weiteren Untersuchungen abzuklären, auf welchem der genannten Vorgänge die Wirkung von Pentoxifyllin in den Erythrozyten beruht. Ungeachtet dessen kann festgestellt werden, daß, wie schon von anderen Autoren berichtet (4,50,54), diese Verbindung den erythrozytären ATP-Gehalt steigert und dadurch wahrscheinlich die Erythrozytenverformbarkeit verbessert. Entsprechende Untersuchungen, unter anderem auch an alten Blutkonserven (24,63), liegen vor und bestätigen, daß

biochemische Änderungen im Erythrozytenstoffwechsel ein biophysisches Korrelat haben (7,12,13,14,16,18,19,23,24,54). Die durch Pentoxifyllin bewirkte Erhöhung des ATP-Gehaltes der roten Blutkörperchen ist wahrscheinlich auch die Ursache für die mehrfach berichtete Senkung der Blutviskosität durch Pentoxifyllin bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (7,25,26,27,55), da Erythrozytenverformbarkeit und Blutviskosität in einem umgekehrten Verhältnis zueinander stehen, d.h., bei verminderter Erythrozytenverformbarkeit steigt die Blutviskosität und umgekehrt.

Der durch Pentoxifyllin induzierte erhöhte erythrozytäre ATP-Gehalt schlägt sich auch im "energetischen Zustand" dieser Zellen nieder. Bei gesunden Probanden (Tab. 1.2) liegt dieser Wert (ECP [1]) bei $0,95 \pm 0,01$, in den Patientenkollektiven (Tab. 2.3, 3.3 und 5.3) unter 0,90. Nach Behandlung mit Pentoxifyllin steigt in allen Patientenkollektiven das ECP signifikant an und kann als Ausdruck für den verbesserten energetischen Zustand der Erythrozyten betrachtet werden in dem Sinne, daß die Zellen nunmehr ihre Form und Funktion durch ein Mehr an zur Verfügung stehender Energie aufrechterhalten können. Ähnliche Ergebnisse hat schon Stefanovich (50) aus tierexperimentellen Untersuchungen mitgeteilt.

III. 4 Zusammenfassung

12 gesunde Probanden sowie 56 Patienten mit verschiedenen Stadien peripherer arterieller Durchblutungsstörungen wurden hinsichtlich des Gehaltes ihrer Erythrozyten an Adeninnucleotiden untersucht. Die Fragestellung zu dieser Arbeit ergab sich aus der Kenntnis, daß der ATP-Gehalt der roten Blutkörperchen ein entscheidender Faktor für die Erythrozytenverformbarkeit ist, welche wiederum entscheidend ist für die Passagemöglichkeit dieser Zellen durch die Kapillaren, deren Durchmesser in der Regel unter demjenigen der Erythrozyten liegt. Es konnte gezeigt werden, daß bei gesunden Probanden der ATP-Gehalt in Erythrozyten in Übereinstimmung mit Literaturwerten ist. Bei Patienten mit Durchblutungsstörungen fand sich ein signifikanter Abfall des Gehaltes an ATP in den roten Blutkörperchen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Da mehrfach berichtet wurde, daß Pentoxifyllin (3,7-Dimethyl-1(5-oxo-hexyl)-xanthin) die Verformbarkeit der Erythrozyten verbessert und die Blutviskosität senkt, wurde dem Patientenkollektiv diese Substanz in verschiedenen Dosen appliziert und gemessen, ob eine Änderung des Gehaltes an erythrozytären Adeninnucleotiden eintritt. In allen Behandlungsgruppen fand sich ein signifikanter Anstieg des ATP-Gehaltes. Es wird daraus der Schluß gezogen, daß dieser Anstieg des ATP-Gehaltes mit den berichteten Verbesserungen der Erythrozytenverformbarkeit korreliert, und daß gleichzeitig der erniedrigte ATP-Gehalt vor Behandlung Ursache der berichteten verminderten Erythrozytenverformbarkeit bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen ist. Über die Ursache des verminderten Gehaltes der Erythrozyten an ATP bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen kann nichts ausgesagt werden, wie auch ungeklärt bleibt, auf welche Weise diese Größe durch Pentoxifyllin verändert wird. Es wird vermutet, daß in noch zu klärender Weise Änderungen in der Glykolyse der Erythrozyten auftreten oder aber, daß die Substanz den Einstrom von Glukose in die Erythrozyten fördert und damit die Glykolyse steigert.

Proband Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht
I	37	männlich
II	33	männlich
III	52	männlich
IV	34	männlich
V	48	männlich
VI	34	männlich
VII	34	männlich
VIII	33	männlich
IX	37	männlich
X	51	männlich
XI	49	männlich
XII	35	männlich
Altersverteilung (Jahre)		$39,8 \pm 7,7$ (33 - 52)

Proband Nr.	ATP (mg/100 ml)	ADP (mg/100 ml)	AMP (mg/100 ml)	ATP/ADP	$\frac{\text{ATP}}{\text{ADP} + \text{AMP}}$ (mg/100 ml)	$\frac{0,5 \text{ ADP} + \text{ATP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$ (FCP)
1	32,00	2,71	0,41	11,81	35,12	0,95
2	32,06	3,38	0,53	9,48	35,97	0,94
3	30,97	2,65	0,51	11,69	34,13	0,95
4	31,81	2,66	0,42	11,96	34,89	0,95
5	30,49	1,96	0,76	15,56	33,21	0,95
6	30,08	1,74	0,90	17,29	32,72	0,95
7	26,15	2,18	0,38	12,00	29,15	0,93
8	32,97	2,02	0,77	16,32	35,76	0,95
9	27,29	2,74	0,52	9,96	30,55	0,94
10	26,75	2,24	0,55	11,94	29,54	0,94
11	25,46	1,93	0,38	13,19	27,77	0,95
12	29,32	2,51	0,50	11,68	32,33	0,95

	$\bar{x}$	SD
ATP (mg/100 ml)	29,61	$\pm 2,59$
ADP (mg/100 ml)	2,39	$\pm 0,47$
AMP (mg/100 ml)	0,55	$\pm 0,17$
ATP/ADP	12,74	$\pm 2,43$
$\frac{\text{ATP}}{\text{ADP} + \text{AMP}}$ (mg/100 ml)	32,60	$\pm 2,77$
ECP	0,95	$\pm 0,01$

Patient				Erkrankungen	Medikation
Nr.	Initiolen	Geschlecht	Alter	Stadium PADS* (n. Fontaine)	
1	W.R.	m	74	I	Indometacin, Ampicillin, Methyldopa Digoxin
2	K.L.	m	61	I	Tretacyclin, Kaliumjodat 8%
3	A.L.	w	91	I-II	Digoxin
4	M.H.	w	87	I	Digoxin, Isosorbitdinitrat
5	F.K.	w	90	I	Digoxin, Distraneurin
6	K.E.	w	81	I	Lokalbehandl., 1200 Kal 10 BE, Euglucon
7	A.P.	m	83	II	Spironolacton, Lokalbehandl.
8	K.B.	w	87	I	Digoxin, Propanolol, Insulin-Depot Digoxin, Haloperidol
9	A.L.	m	77	III	
10	S.F.	w	72	I	
11	R.S.	m	73	III	
12	C.D.	w	81	I	
* PADS = Periphere, arterielle Durchblutungsstörungen					

Patient Nr.	ATP (mg/100 ml)			ADP (mg/100 ml)			AMP (mg/100 ml)		
	leer	2 h	3 h	leer	2 h	3 h	leer	2 h	3 h
1	22,55	29,37	25,26	2,28	2,31	1,96	1,76	1,77	1,64
2	27,06	22,55	24,35	3,29	2,35	3,15	2,17	1,79	2,00
3	17,59	22,55	23,45	2,98	2,59	2,31	1,93	1,93	1,80
4	23,00	25,71	26,61	2,45	2,63	2,28	1,14	0,86	0,93
5	16,24	19,84	19,39	3,68	2,91	2,42	2,39	1,29	1,10
6	15,79	20,30	16,24	3,01	2,77	2,77	1,54	1,20	1,29
7	17,64	18,04	20,30	3,12	2,98	2,59	1,61	1,23	1,03
8	18,04	18,49	18,04	2,94	2,56	2,35	1,23	1,07	1,12
9	16,24	18,04	15,79	4,03	2,63	2,14	1,77	1,06	0,94
10	18,04	19,39	18,94	3,82	2,91	3,33	1,37	0,96	1,03
11	13,98	16,24	17,14	3,29	2,80	2,98	1,43	0,99	1,20
12	16,24	20,30	19,39	2,87	2,56	2,63	1,23	0,73	0,79

Patient Nr.	ATP/ADP			$\frac{\text{ATP}}{\text{ADP} + \text{AMP}}$ mg/100 ml			$\frac{0,5 \text{ ADP} + \text{ATP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$ (ECP)		
	leer	2 h	3 h	leer	2 h	3 h	leer	2 h	3 h
1	9,89	12,71	12,88	26,59	33,45	28,86	0,89	0,91	0,90
2	8,22	9,59	7,73	32,52	26,69	29,50	0,88	0,88	0,87
3	5,90	8,70	10,15	22,50	27,07	27,56	0,84	0,88	0,89
4	9,38	9,77	11,67	26,59	29,20	29,82	0,91	0,92	0,93
5	4,41	6,81	8,01	22,31	24,04	22,91	0,81	0,88	0,89
6	5,24	7,32	5,86	20,34	24,27	20,30	0,85	0,89	0,86
7	5,65	6,05	7,83	22,37	22,25	23,92	0,85	0,87	0,90
8	6,13	7,22	7,67	22,21	22,12	21,51	0,87	0,89	0,89
9	4,02	6,85	7,37	22,04	21,73	18,87	0,82	1,02	0,89
10	4,72	6,66	5,68	23,23	23,26	23,30	0,85	0,89	0,88
11	4,15	5,80	5,75	18,70	20,03	21,32	0,83	0,82	0,87
12	5,65	7,92	7,37	20,34	23,59	22,81	0,86	0,94	0,90

		leer	2 h	3 h
ATP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	18,53	20,90*	20,40*
	SD	3,75	3,67	3,64
ADP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	3,15	2,66*	2,57*
	SD	0,52	0,21	0,42
AMP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	1,63	1,24*	1,24*
	SD	0,39	0,39	0,38
ATP/ADP	$\bar{x}$	6,36	7,95*	8,16*
	SD	2,00	1,97	2,29
ATP ADP (mg/100 ml) AMP	$\bar{x}$	23,31	24,81	24,22
	SD	3,70	3,74	3,77
ECP	$\bar{x}$	0,86	0,90*	0,89*
	SD	0,03	0,05	0,02

* p 0,01 im Vergleich zum Leerwert

Nr.	Patient	Erkrankungen		Medikation
		Initialen	Stadium PADS* (n. Fontaine)	
13	R.S.		II	Digoxin, Furosemid, Methyldopa
14	S.K.	Geschlecht	III	Digoxin, Depot-Insulin H
15	K.P.	Alter	I	Digoxin
16	A.W.		II	Digoxin, Kaliumjodat 8%, Ampicillin
17	J.L.		I	Ampicillin
18	A.N.		II	Digoxin, Kaliumjodat 8%
19	R.K.		II	Digoxin, Insulin(Alt-), Ampicillin
20	J.G.		I	Digoxin, Euglucon
21	B.K.		II	Ampicillin
22	B.R.		I	Kaliumjodat 8%
23	E.H.		I	Ampicillin
24	G.A.		I	Digoxin, Diazepam
25	R.S.		III	Digoxin, Propanolol, Ampicillin, Ins.
26	G.B.		II	Digoxin, Propan., Furosemid, Corticoi
27	R.J.		IV	Digoxin, Methyldopa
28	S.S.		I	Lokalbehandl., 1200 Kal 10 BE Kost
29	P.K.		II	Digoxin, Euglucon, Kaliumjodat 8%
30	C.H.		I	Digoxin, Corticoide
31	S.L.		I	Diazepam
32	W.S.		II	Digoxin, Propanolol, Glycerin, Papa- verin
33	N.R.		I-II	Ampicillin
34	K.M.		I	Digoxin, Lokalbehandl.
35	R.B.		I	Digoxin, Diazepam

* PADS = Periphere arterielle Durchblutungsstörungen

Patienten Nr.	ATP (mg/100 ml)			ADP (mg/100 ml)			AMP (mg/100 ml)		
	leer	2 h	3 h	leer	2 h	3 h	leer	2 h	3 h
13	13,53	17,14	18,45	2,80	2,42	1,82	0,80	0,50	0,46
14	9,02	14,88	13,53	3,54	2,84	2,14	1,36	0,73	0,44
15	11,73	17,14	13,98	2,17	2,56	2,17	0,57	0,53	0,40
16	14,88	16,24	17,60	2,03	2,24	1,96	0,49	0,52	0,34
17	20,30	19,39	20,30	2,07	1,12	1,37	0,37	0,29	0,29
18	18,94	18,94	16,24	1,72	1,44	1,33	0,37	0,29	0,27
19	18,04	18,49	16,69	2,77	1,75	1,47	0,57	0,40	0,29
20	17,14	16,69	12,18	1,96	1,68	1,40	0,40	0,33	0,33
21	23,45	22,55	24,80	2,73	1,65	1,82	0,57	0,39	0,43
22	18,94	20,30	14,43	2,77	1,65	1,72	0,63	0,33	0,42
23	18,04	17,14	22,55	2,28	1,37	1,54	0,54	0,32	0,32
24	23,90	26,16	14,88	2,31	2,03	1,47	0,43	0,29	0,23
25	12,63	14,43	15,79	3,19	2,49	2,45	0,84	0,59	0,47
26	14,43	16,69	15,33	4,90	3,82	2,84	1,93	1,02	0,59
27	9,02	9,47	12,63	2,73	1,58	1,54	1,23	0,69	0,41
28	13,08	13,53	13,98	2,77	1,96	1,93	0,72	0,47	0,43
29	12,63	17,59	18,50	1,96	1,82	1,61	0,59	0,31	0,31
30	15,33	16,24	16,24	2,77	2,21	1,61	0,83	0,50	0,20
31	15,33	14,88	17,14	2,98	2,24	2,10	1,04	0,44	0,26
32	15,79	15,33	15,33	3,08	3,06	2,63	0,82	0,60	0,53
33	14,43	16,69	15,79	4,10	2,52	4,13	0,92	0,40	1,00
34	13,53	15,79	16,24	2,00	2,07	1,82	0,42	0,39	0,37
35	16,24	18,04	17,14	2,73	2,56	2,42	0,43	0,44	0,36

Patient Nr.	ATP/ADP			$\frac{\text{ATP}}{\text{ADP} + \text{AMP}}$ mg/100 ml			$\frac{0.5 \text{ ADP} + \text{ATP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}}$ (ECP)		
	leer	2 h	3 h	leer	2 h	3 h	leer	2 h	3 h
13	4,83	7,08	10,13	17,13	20,06	20,73	0,87	0,91	0,93
14	2,54	5,23	6,32	13,92	18,45	16,11	0,77	0,88	0,90
15	5,40	6,69	6,44	14,47	20,23	16,55	0,88	0,91	0,90
16	7,15	7,25	8,97	17,40	19,00	19,90	0,91	0,91	0,93
17	9,80	17,31	14,81	22,74	20,20	21,96	0,93	0,98	0,95
18	11,01	13,15	12,21	21,03	20,67	17,84	0,94	0,95	0,94
19	6,51	10,56	11,35	21,38	20,64	18,45	0,90	0,93	0,94
20	8,74	9,93	8,70	19,50	18,70	13,91	0,92	0,93	0,92
21	8,58	13,66	13,62	26,75	24,59	27,05	0,92	0,95	0,95
22	6,83	12,30	8,38	22,34	22,28	16,57	0,90	0,94	0,92
23	7,91	12,51	14,64	20,68	18,83	24,41	0,91	0,94	0,95
24	10,34	12,88	10,12	26,64	28,48	16,58	0,94	0,95	0,94
25	3,95	5,79	6,44	16,66	17,51	18,71	0,85	0,89	0,90
26	2,94	4,36	5,39	21,26	21,53	18,76	0,79	0,86	0,89
27	3,30	5,99	8,20	12,98	11,74	14,58	0,80	0,87	0,91
28	4,72	6,90	7,24	16,57	15,96	16,34	0,87	0,90	0,91
29	6,44	9,66	11,49	15,18	19,72	20,42	0,86	0,95	0,94
30	5,53	7,34	10,08	18,93	18,95	18,05	0,88	0,91	0,94
31	5,14	6,64	8,16	19,35	17,56	19,50	0,86	0,91	0,93
32	5,12	5,00	5,82	19,69	18,99	18,49	0,88	0,88	0,89
33	3,51	6,62	3,82	19,45	19,61	20,92	0,84	0,91	0,85
34	6,76	7,62	8,92	15,95	18,25	18,43	0,91	0,92	0,93
35	5,94	7,04	7,08	19,40	21,04	19,92	0,90	0,91	0,91

		leer	2 h	3 h
ATP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	15,66	17,12*	16,51
	SD	3,86	3,22	2,99
ADP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	2,71	2,13*	1,97*
	SD	0,74	0,61	0,63
AMP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	0,73	0,46*	0,40*
	SD	0,38	0,17	0,16
ATP/ADP	$\bar{x}$	6,22	8,76*	9,05*
	SD	2,36	3,41	2,95
$\frac{\text{ATP}}{\text{ADP} + \text{AMP}}$ (mg/100 ml)	$\bar{x}$	19,11	19,69	18,87
	SD	3,61	3,08	2,98
ECP	$\bar{x}$	0,88	0,92*	0,92*
	SD	0,05	0,03	0,02

* $p < 0,01$ im Vergleich zum Leerwert

Patient Nr.	ATP (mg/100 ml)					ADP (mg/100 ml)					AMP (mg/100 ml)				
	leer	Behandlungstag				leer	Behandlungstag				leer	Behandlungstag			
		1.	5.	7.	14.		1.	5.	7.	14.		1.	5.	7.	14.
36	18,04	18,04	15,79	15,79	15,79	1,93	1,93	2,80	2,28	2,45	0,43	1,29	1,43	2,00	1,79
37	24,81	24,81	22,55	18,04		2,10	1,58	1,93	2,45		0,43	1,26	1,29	1,86	
38	20,30	22,55	20,30	18,04	20,30	1,93	2,45	2,63	2,63	2,63	0,43	1,29	1,36	2,07	1,93
39	24,81	22,55	20,30	22,55	22,55	1,75	1,93	2,28	1,58	2,98	0,50	1,29	1,29	1,71	1,79
40	22,55	20,30	22,55	27,06		2,63	2,98	2,98	2,98		0,64	1,43	1,43	2,07	
41	27,06	29,32	27,06	22,55	15,79	2,28	1,93	2,10	2,10	3,15	0,50	1,29	1,22	1,64	2,00
42	22,55	31,57				3,68	2,45				0,64	1,29			
43	24,81	22,55	27,06			2,45	1,58	2,63			0,50	1,14	1,00		
44	18,04	20,30	20,30	20,30		2,80	1,93	1,93	1,58		0,64	1,22	0,93	1,72	
45	20,30	22,55	22,55	22,55		2,28	1,75	2,98	2,10		0,36	1,14	1,43	1,78	
46	18,04	18,04	18,04	18,04		2,98	1,63	3,15	2,63		0,72	1,36	1,50	1,93	
47	18,04	24,81	22,55	22,55	20,30	2,63	1,93	2,63	2,45	2,63	0,57	1,22	1,36	1,79	

Patient Nr.	ATP/ADP				ATP ADP (mg/100 ml) AMP				0,5 ADP+ATP ADP+ATP+AMP (ECP)						
	Behandlungstag				Behandlungstag				Behandlungstag						
	leer	1. 5. 7. 14.			leer	1. 5. 7. 14.			leer	1. 5. 7. 14.					
36	9,35	9,35	5,64	6,93	6,44	20,40	21,26	20,02	20,07	20,03	0,93	0,89	0,86	0,84	0,85
37	11,81	15,70	11,68	7,36		27,34	27,65	25,77	22,35		0,95	0,93	0,91	0,86	
38	10,52	9,20	7,72	6,86	7,72	22,66	26,29	24,29	22,74	24,86	0,94	0,90	0,89	0,85	0,87
39	14,18	11,68	8,90	14,27	7,57	27,06	25,70	23,87	22,84	27,32	0,95	0,91	0,90	1,02	0,88
40	8,57	6,81	7,57	9,08		25,82	23,92	26,96	32,11		0,92	0,91	0,89	0,89	
41	11,87	15,19	12,89	10,74	5,01	29,84	32,54	30,38	26,29	20,94	0,95	0,93	0,93	0,90	0,83
42	6,13	12,89				26,87	25,31				0,91	0,93			
43	10,13	14,27	10,29			27,76	25,27	30,69			0,94	0,92	0,92	0,89	
44	6,44	10,52	10,52	12,85		21,48	23,45	23,16	23,60		0,91	0,91	0,92	0,89	
45	8,90	12,89	7,57	10,74		22,94	25,44	26,96	26,43		0,93	0,92	0,89	0,89	
46	6,05	6,86	5,73	6,86		21,74	22,03	22,69	22,60		0,90	0,88	0,86	0,86	
47	6,86	12,85	8,57	9,20	7,72	21,24	27,96	26,54	26,36	24,72	0,91	0,92	0,90	0,90	0,87

		leer	1. Tag	5. Tag*	7. Tag**	14. Tag**
ATP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	21,61	23,12	21,73	20,75	18,95
	SD	3,26	4,10	3,38	3,33	3,02
ADP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	2,45	2,09	2,46	2,28	2,77
	SD	0,54	0,44	0,44	0,45	0,29
AMP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	0,53	1,26	1,29	1,81	1,86
	SD	0,11	0,08	0,18	0,22	0,10
ATP/ADP	$\bar{x}$	9,23	11,52	8,83	9,49	6,89
	SD	2,60	3,00	2,32	2,63	1,18
ATP ADP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	24,60	26,40	25,58	24,54	23,57
	SD	3,18	4,09	3,22	3,38	3,02
ECP	$\bar{x}$	0,93	0,91	0,90	0,89	0,86
	SD	0,02	0,02	0,02	0,05	0,02
* n = 11 ** n = 10 *** n = 5						

Patient Nr.	ATP (mg/100 ml)				ADP (mg/100 ml)				AMP (mg/100 ml)			
	leer	1 h	2 h	3 h	leer	1 h	2 h	3 h	leer	1 h	2 h	3 h
48	18,49	21,65	18,49	21,65	3,71	3,78	2,59	3,22	1,67	1,72	1,26	1,20
49	22,10	21,20	23,00	24,35	2,49	2,77	1,65	3,50	1,04	0,82	1,22	0,94
50	20,30	21,65	21,20	22,55	2,66	2,56	3,36	3,73	1,00	1,12	1,02	1,03
51	17,59	21,20	21,20	18,49	3,43	2,87	2,45	2,70	1,63	1,30	1,10	1,09
52	20,30	22,55	22,55	23,45	2,94	3,15	2,80	2,77	1,16	1,19	1,12	0,87
53	19,39	23,00	26,16	26,16	2,24	2,49	2,45	2,27	1,10	0,97	0,97	0,80
54	14,43	15,33	18,04	15,79	2,87	2,38	2,24	2,03	1,19	1,06	0,77	1,07
55	17,59	14,88	15,33	19,39	2,73	3,29	4,06	2,98	1,43	1,42	0,87	0,83
56	16,24	18,49	18,49	17,59	3,43	2,73	3,50	2,56	1,33	1,52	1,23	1,16

Patient Nr.	ATP/ADP				$\frac{\text{ATP}}{\text{ADP} + \text{AMP}}$ mg/100 ml				$\frac{0.5 \text{ ADP} + \text{ATP}}{\text{ADP} + \text{ATP} + \text{AMP}}$ (ECP)			
	leer	1 h	2 h	3 h	leer	1 h	2 h	3 h	leer	1 h	2 h	3 h
48	4,98	5,73	7,14	6,72	23,87	27,15	22,34	26,07	0,85	0,87	0,89	0,89
49	8,86	7,65	13,94	6,96	25,63	24,79	25,98	28,79	0,91	0,90	0,92	0,91
50	7,63	8,46	6,31	6,05	23,96	25,33	25,58	27,31	0,90	0,91	0,89	0,89
51	5,13	7,39	8,65	6,85	22,65	25,37	24,75	22,28	0,85	0,89	0,91	0,89
52	6,90	7,16	8,05	8,47	22,40	26,89	26,47	27,09	0,89	0,90	0,90	0,92
53	8,66	9,24	10,68	11,52	22,73	26,46	29,58	29,23	0,90	0,92	0,93	0,93
54	5,03	6,44	8,05	7,78	18,49	18,77	21,05	18,89	0,86	0,88	0,91	0,89
55	6,44	4,52	3,78	6,51	21,75	19,59	20,26	23,20	0,87	0,84	0,86	0,90
56	4,73	6,77	5,28	6,87	21,00	22,74	23,22	21,31	0,86	0,87	0,87	0,89

		leer	1 h	2 h	3 h
ATP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	18,49	19,99**	20,49**	21,04**
	SD	2,33	3,04	3,25	3,43
ADP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	2,94	2,89	2,78	2,86
	SD	0,49	0,45	0,73	0,56
AMP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	1,28	1,24	1,07**	1,00*
	SD	0,25	0,28	0,19	0,15
ATP/ADP	$\bar{x}$	6,48	7,04	7,99**	7,53
	SD	1,63	1,41	2,99	1,66
ATP ADP AMP (mg/100 ml)	$\bar{x}$	22,72	24,12**	24,36**	24,90*
	SD	2,12	3,10	2,94	3,62
ECP	$\bar{x}$	0,88	0,89	0,90**	0,90*
	SD	0,02	0,02	0,02	0,01

* $p < 0,01$ im Vergleich zum Leerwert

** $p < 0,01$ im Vergleich zum Leerwert

Stadium noch Fontaine *

I										II						III				IV			
ATP		ADP		AMP		ATP		ADP		AMP		ATP		ADP		AMP		ATP		ADP		AMP	
m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
22,55	23,00	2,28	2,45	1,76	1,14	17,64	17,59	3,12	2,98	1,61	1,93	16,24	16,24	4,03	1,77	9,02	2,73	1,23					
27,06	16,24	3,29	3,68	2,17	2,39	13,53	17,14	2,80	1,96	0,80	0,40	13,98	13,98	3,29	1,43								
11,73	15,79	2,17	3,01	0,57	1,54	14,88	23,45	2,03	2,37	0,49	0,57	9,02	9,02	3,54	1,36								
20,30	18,04	2,07	2,94	0,37	1,23	18,94	14,43	1,72	4,10	0,37	0,92	12,63	12,63	3,19	0,84								
18,94	18,04	2,77	3,82	0,63	1,37	14,43	24,81	4,90	2,45	1,93	0,50	16,24	16,24	3,43	1,33								
15,33	16,24	2,98	2,87	1,04	1,23	12,63	18,04	1,96	2,63	0,59	0,57												
16,24	18,04	2,73	2,77	0,43	1,47	15,79		3,08		0,82													
18,04	18,04	1,93	2,28	0,43	0,54	20,30		1,93		0,43													
24,81	23,90	2,10	2,31	0,43	0,43	20,30		2,66		1,00													
22,55	13,08	3,68	2,77	0,64	0,72	20,30		2,94		1,16													
18,49	15,33	3,71	2,77	1,67	0,83	17,59		2,73		1,43													
	13,53		2,00	0,42																			
	24,81		1,75	0,50																			
	22,55		2,63	0,64																			
	27,06		2,28	0,50																			
	18,04		2,80	0,64																			
	20,30		2,28	0,36																			
	18,04		2,98	0,72																			
	22,10		2,49	1,04																			
	17,59		3,43	1,63																			
	19,39		2,24	1,10																			
	14,43		2,87	1,19																			

* Alle Zahlenwerte in mg/100 ml

Stadium nach Fontaine					
	I	II	III	IV	
Gesamt-kollektiv	n	33	17	5	
Altersverteilung (Jahre)	Gesamt-kollektiv	73,2 ± 14,1 (59-90)	74,6 ± 7,0 (62-91)	78,0 ± 3,6 (73-82)	87
	männlich	72,2 ± 11,1 (61-84)	72,7 ± 6,3 (62-83)	78,0 ± 5 (73,82)	1
	weiblich	76,9 ± 22 (59-90)	78,7 ± 6 (69-91)		
ATP *	männlich	19,64 ± 4,43	16,94 ± 2,84	13,62 ± 3,00	9,02
	weiblich	18,80 ± 3,74	19,24 ± 4,01		
	Gesamt-kollektiv	19,08 ± 3,94	17,75 ± 3,37	13,62 ± 3,00	9,02
ADP *	männlich	2,07 ± 0,65	2,72 ± 0,88	3,50 ± 0,33	2,73
	weiblich	2,70 ± 0,51	2,75 ± 0,74		
	Gesamt-kollektiv	2,70 ± 0,55	2,73 ± 0,81	3,50 ± 0,33	2,73
AMP *	männlich	0,92 ± 0,64	0,97 ± 0,52	1,35 ± 0,33	1,23
	weiblich	0,98 ± 0,51	0,82 ± 0,57		
	Gesamt-kollektiv	0,96 ± 0,55	0,91 ± 0,52	1,35 ± 0,33	1,23
* ($\bar{x} \pm SD$, mg/100 ml)					

Gruppenvergleich						Ergebnis		
1.	ATP	I	m	/	ATP	I	w	n. s.
2.	ATP	II	m	/	ATP	II	w	n. s.
3.	ATP	I	m	/	ATP	II	m	n. s.
4.	ATP	I	m	/	ATP	III	m	2α< 0,05
5.	ATP	II	m	/	ATP	III	m	n. s.
6.	ATP	I	w	/	ATP	II	m	n. s.
7.	ATP	I	w	/	ATP	III	m	2α< 0,05
8.	ATP	II	w	/	ATP	III	m	2α< 0,05
9.	ATP	I	w	/	ATP	II	w	n. s.
10.	ATP	I	tot.	/	ATP	II	tot.	n. s.
11.	ATP	I	tot.	/	ATP	III	tot.	2α< 0,05
12.	ADP	II	tot.	/	ATP	III	tot.	2α< 0,05
13.	ADP	I	m	/	ADP	I	w	n. s.
14.	ADP	II	m	/	ADP	II	w	n. s.
15.	ADP	I	m	/	ADP	II	m	n. s.
16.	ADP	I	m	/	ADP	III	m	n. s.
17.	ADP	II	m	/	ADP	III	m	2α< 0,05
18.	ADP	I	w	/	ADP	II	m	n. s.
19.	ADP	I	w	/	ADP	III	m	2α< 0,05
20.	ADP	II	w	/	ADP	III	m	n. s.
21.	ADP	I	w	/	ADP	II	w	n. s.
22.	ADP	I	tot.	/	ADP	II	tot.	n. s.
23.	ADP	I	tot.	/	ADP	III	tot.	2α< 0,05
24.	ADP	II	tot.	/	ADP	III	tot.	2α< 0,05
25.	AMP	I	m	/	AMP	I	w	n. s.
26.	AMP	II	m	/	AMP	II	w	n. s.
27.	AMP	I	m	/	AMP	II	m	n. s.
28.	AMP	I	m	/	AMP	III	m	n. s.
29.	AMP	II	m	/	AMP	III	m	n. s.
30.	AMP	I	w	/	AMP	II	m	n. s.
31.	AMP	I	w	/	AMP	III	m	n. s.
32.	AMP	II	w	/	AMP	III	m	n. s.
33.	AMP	I	w	/	AMP	II	w	n. s.
34.	AMP	I	tot.	/	AMP	II	tot.	n. s.
35.	AMP	I	tot.	/	AMP	III	tot.	n. s.
36.	AMP	II	tot.	/	AMP	III	tot.	n. s.

	ATP (mg/100 ml)				ADP (mg/100 ml)				AMP (mg/100 ml)			
	1 h	2 h	3 h		1 h	2 h	3 h		1 h	2 h	3 h	
Gruppe 1 (Tab. 1.3) n = 12 1x400 mg Pentoxifylin p.o. (1x1 Trental 400)		12,6	9,9			- 15,6	- 18,4			- 23,9	- 23,9	
Gruppe 2 (Tab. 2.3) n = 23 1x800 mg Pentoxifylin p.o. (1x2 Trental 400)		9,3	5,4			- 21,4	- 27,3			- 37,0	- 45,2	
Gruppe 4 (Tab. 4.3) n = 9 1 x 300 mg Pentoxifylin i.v. in 30 min	8,1	10,8	13,8		- 1,7	- 5,4	- 2,7		- 3,1	- 16,4	- 21,9	

V. Literaturverzeichnis

1. ATKINSON, D.E.
The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter.
Interaction with feedback modifiers.
Biochemistry 7, 4030-4034, 1968
2. BEUTLER, D.
Red cell metabolism.
Grune and Stratton, New York, 1975
3. BRAASCH, D.
Red cell deformability and capillary blood flow.
Physiol. Reviews 51, 679-701, 1971
4. BUCHANAN, N., MOODLEY, G.P.
The effect of pentoxifylline on human erythrocyte adenosine triphosphate.
IRCS Med. Sci. 5, 43, 1977
5. DENNEMANN, H.
Enzymatische Bestimmung von Adenosintriphosphat im Vollblut
Zschr. ges. exp. Med. 134, 335-340, 1961
6. DINTENFASS, L.
Rheology of blood in diagnostic and preventive medicine.
Butterworths, London, 1976

7. DINTENFASS, L.

Effect of 3,7-dimethyl-1-(5-oxo-hexyl) xanthine (Trental, BL 191) on the blood viscosity factors in vitro.

Pharmatherapeutica 1,290-299, 1976

8. DORMANDY, J.A. HOARE, E., COLLEY, J.,
ARROWSMITH, D.E., DORMANDY, T.L.

Clinical, haemodynamic, rheological, and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication.

Brit. med. J. 4, 576-581, 1971

9. DORMANDY, J.A., HOARE, E., POSTLETHWAITE, J.

Blood viscosity of patients with intermittent claudication - concept of "rheological claudication".

Biorheology 13, 161-164, 1976

10. EHRLY, A.M.

Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes: ein neues Prinzip zur medikamentösen Therapie chronischer peripherer arterieller Durchblutungsstörungen.

VASA, Suppl. 1, 1973

11. EHRLY, A.M.

Rheologically induced impairments of the muscular microcirculation:
a new patho-physiological concept of intermittent claudication.

Atti di Angiologica 1.410-413, 1974

12. EHRLY, A.M.

Über die Bedeutung der Erythrozytenverformbarkeit bei angiologischen Erkrankungen.

Der Praktische Arzt, Kongreßband Pharma-Colloquium, Wien 1975

13. EHRLY, A.M.

The effect of pentoxifylline on the flow properties of hyperosmolar blood.

IRCS Med. Sci. 3, 465, 1975

14. EHRLY, A.M.

Beeinflussung der Verformbarkeit der Erythrozyten durch Pentoxifyllin.

Med. Welt 26, 2300-2301, 1975

15. EHRLY, A.M., KÖHLER, H.-J., SCHROEDER, W., MÜLLER, R.

Sauerstoffdruckwerte im ischämischen Muskelgewebe von Patienten mit chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten.

Klin. Wschr. 53, 687-688, 1975

16. EHRLY, A.M.

Improvement of the flow properties of blood: a new therapeutical approach in occlusive arterial disease.

Angiology 27, 188-196, 1976

17. EHRLY, A.M., KÖHLER, H.-J.

Altered deformability of erythrocytes from patients with chronic occlusive arterial disease.

VASA 5, 319-322, 1976

18. EHRLY, A.M., SAEGER-LORENZ, K.

Increased paillary flow rate of erythrocytes in hyperosmolar human blood by the addition of pentoxifylline.

Microcirculation 1, 165-166, 1976

19. EHRLY, A.M., SCHROEDER, W.
Pharmacological improvement of the impaired microcirculation.
Arzneim. Forsch. 26, 1232, 1976
20. FEINE-HAAKE, G.
Zur Objektivierung der therapeutischen Wirksamkeit von Trental 400 (Doppelblindversuch bei geriatrischen Patienten mit Durchblutungsstörungen.
Fortschr. Med. 95, 48-51, 1977
(Beiheft)
21. FRANKE, I.
Die medikamentöse Beeinflussung der Blutviskosität unter besonderer Berücksichtigung von BL 191.
München, Univ., Med. Fak., Dissertation 1974
22. GOEBEL, K.M., SCHNEIDER, I., NEITZERT, A., RICHTER, H., MAROSKE, D.
Adaptie Stoffwechselstörungen roter Blutzellen bei Schockzuständen.
Schweiz. Med. Wschr. 105, 1578-1580, 1975
23. GRIGOLEIT, H.-G., PORSCHE, E., STEFANOVICH, V., JACOBI, G., LAHHAM, A.
The effect of pentoxifylline on red cell flexibility in healthy subjects after administration of Trental 400
Pharmatherapeutica 1, 241-247, 1976

24. GRIGOLEIT, H.-G., JACOBI, G.
Microrheological effects of the vasoactive compound 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl)-xanthine (BL 191).
VASA 1977 (im Druck)
25. HEIDRICH, H., OTT, M.
Vasodilatorien und Blutviskosität
Herz/Kreisl. 6, 542-546, 1974
26. HEIDRICH, H., PAEPER, M., BARCKOW, D., SCHARTL, M.
The effect of pentoxifylline on central and peripheral haemodynamics - An experimental clinical study
Z. Kardiol. 65, 385-391, 1976
27. HESS, H., FRANKE, I., JAUCH, M.
Medikamentöse Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes. Ein wirksames Prinzip zur Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen.
Fortschr. Med. 91, 743-748, 1973
28. HINZE, H.-J.
Zur Pharmakokinetik von 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin (BL 191) am Menschen.
Arzneim. Forsch. 22, 1492-1495, 1972
29. HINZE, H.-J., GRIGOLEIT, H.-G., RETHY, B.
Bioavailability and pharmacokinetics of pentoxifylline from "Trental 400" in man.
Pharmatherapeutica 1, 160-171, 1976

30. JARKOWSKA-KOZLOWSKA, J.
Metabolizm krwinek czerwonych chorych z przewlekla niewydolnoscia krazenia (Metabolismus der Erythrozyten bei Patienten mit chronischen Durchblutungsstörungen).
Pol. Arch. Med. Wewn. 51, 271-279, 1974
31. JAUCH, M.
Der Einfluß von verschiedenen Medikamenten auf die Viskosität des Blutes.
München, Univ., Med. Fak., Dissertation 1973
32. KELLNER, H.
Zur Behandlung chronischer arterieller Durchblutungsstörungen.
Münch. Med. Eschr. 118, 1399-1402, 1976
33. LA CELLE, P.L.
Alteration of deformability of erythrocyte membrane in stored blood.
Transfusion 9, 238-245, 1969
34. LA CELLE, P.L., KIRKPATRICK, F.H., UDKOW, M.
Relation of altered deformability ATP, DPG and Ca^{++} concentration in senescent erythrocytes.
in: Gerlach, E., Moser, K., Deutsch, E. (eds.): Erythrocytes, Thrombocytes, Leukocytes. Recent advances in membran and metabolic research.
G.-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973, S. 50-52
35. LA CELLE, P.L.
Patholytic erythrocytes in the capillary microcirculation
Blood Cells 1, 269-284, 1975

36. LAUDAHN, G.

Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten.

Klin. Wschr. 37, 850-858, 1959

37. LEONHARDT, H., GRIGOLEIT, H.-G.

Effects of pentoxifylline in red cell deformability and blood viscosity under hyperosmolar conditions.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.
(im Druck)

38. MIRČEVOVÁ, L., ŠIMONIVÁ, A.

Effect of Caffeine and theophylline on Mg^{++} -dependent ATP-ase.

Arch. int. Physiol. 80, 815-881, 1972

39. NAKAO, M., NAKAO, T., TATIBANA, M.,
YOSHIKAWA, H., ABE, T.

The effect of inosine and adenine on adenosine triphosphate regeneration and shape transformation in long stored erythrocytes.

Biochim. Biophys. Acta 32, 564-565, 1959

40. NAKAO, M., NAKAO, T., TATIBANA, M.,
YOKISHAWA, H.

Phosphorus metabolism in human erythrocyte.III. Regeneration of adenosine triphosphate in long stored erythrocytes by incubation with inosine and adenine.

J. Biochem. 47, 661-671, 1961

41. NAKAO, M.
ATP-requiring phenomena in red-cell membranes.
in: Yokishawa, N., Rapoport, M.
(Hrsg.): Cellular and molecular biology of
erythrocytes.
Urban und Schwarzenberg, München, 1974,
S. 35-54
42. Ott, M.
Untersuchungen über den Einfluß von Vaso-
dilatantien auf die Blutviskosität.
Berlin, Freie Univ., Fachbereich Med.,
Dissertation 1973
43. REID, D.D., HAMILTON, P.J.S., MC CARTNEY, P.,
ROSE, G.
Smoking and other risk factors for coronary
heart-disease in British civil servants.
Lancet, 2, 979-983, 1976
44. REID, H.L., DORMANDY, J.H., BARNES, A.J.,
LOCK, P.J., DORMANDY, T.L.
Impaired red cell deformability in peri-
pheral vascular disease.
Lancet, 1, 666, 1976
45. RHODIN, J.A.E.
Ultrastructure of the microvascular bed.
in: Wells, R. (ed.): The microcirculation in
clinical medicine, Academic Press,
New York and London, 1973
S. 13-31

46. SMUD, R., SERMUKSLIS, B., KARTIN, D.
Changes in blood viscosity induced by pentoxifylline.
Pharmatherapeutica 1, 229-233, 1976
47. SCHETTLER, G., MÖRL, H.
Risikofaktoren der Artherosklerose in Beziehung zur Lebenserwartung heute und den Lebensaus-sichten morgen.
Med. Welt 27, 2201-2205, 1976
48. SCHRIER, S.L.
ATP Synthesis in human erythrocyte membranes.
Biochim. Biophys. Acta 135, 591-598, 1967
49. SCHUBOTZ, R.
Double-blind trial of pentoxifylline in diabetics with peripheral vascular disorders.
Pharmatherapeutica 1, 172-179, 1976
50. STEFANOVICH, V.
Effect of pentoxifylline on energy rich phosphates in rat's erythrocytes.
Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol. 10, 747-750, 1975
51. STÖRMER, B., HORSCH, R., KLEINSCHMIDT, F., LOOSE, D., BRÜSTERM, H., KREMER, K.
Blood viscosity in patients with peripheral vascular diseases in the area of low shear rates.
Cardiovasc. Surg. 15, 577-584, 1974

52. STÖRMER, B.

Zur Rheologie des Blutes bei arteriellen
Verschlußkrankheiten.

Herz/Kreisla. 8, 311-320, 1976

53. TORRANCE, J.D.

The role of fructose on the restoration of
organic phosphate compounds in outdated banked
blood.

J. Clin. Lab. Med. 82, 489-499, 1973

54. VIGNERON, C., STOLTZ, J.-F.

Modifications physico-chimique et rhéologique
de l'hématie sous l'influence de la pentoxi-
fylline.

Médecine actuelle (im Druck)

55. VÖLKER, D.

Haemorheological investigations in patients
with vascular disease undergoing treatment
with pentoxifylline.

Pharmotherapeutica 1, 154-159, 1976

56. WALLER, H.D., BENÖHR, H.Chr.

Enzymdefekte in Glykolyse und Nukleotidstoff-
wechsel roter Blutzellen bei nicht sphärozy-
tären hämolytischen Anämien.

Klin. Wschr. 54, 803-821, 1976

57. WARRENDORF, E.W., RUBINSTEIN, D.

The elevation of adenosine-triphosphate levels
in human erythrocytes.

Blood 42, 637-648, 1973

58. WEED, R.I., BOWDLER, A.J.

Metabolic dependence of the critical hemolytic volume of human erythrocytes: Relationship of osmotic fragility and anti-hemolysis in hereditary spherocytosis and normal red cells.

J. Clin. Invest. 45, 1137-1149, 1966

59. WEED, R.I., REED, C.F.

Membrane alterations leading to red cell destruction.

Am. J. Med. 41, 681-697, 1966

60. WEED, R.I., LA CELLE, P.L., MERRILL, E.W.

Metabolic dependence of red cell deformability.

J. Clin. Invest. 48, 795-809, 1969

61. WEED, R.I.

The importance of erythrocyte deformability.

Am. J. Med. 49, 147-150, 1970

62. WELLS, R., GOLDSTONE, J.

Rheology of red cell and capillary blood flow.

in: Gabelnick, H.L., Litt, M. (eds.)
Rheology of biological systems.
Charles C. Thomas, Springfield, III.

USA, 1973, S. 5-11

63. WERNER, U.

Messungen der Erythrozytenverformbarkeit unter Pentoxifyllin und niedermolekularem Dextran.

Med. Welt 26, 2098-2099, 1975

64. YAWATA, Y., HEBBEL, R.P., SILVIS, S., HOWE, R., JACOB, H.

Blood cell abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalimentation: erythrocyte and platelet ATP deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalimented dogs.

J. Clin. Lab. Med. 84, 643-653, 1974

Lebenslauf

20.03.1938 in Berlin-Weißensee als zweites Kind der Eheleute Charlotte und Erhard Hensel geboren

1945 - 1950 Besuch der Volksschule in Berlin-Zehlendorf

1950 - 1958 Besuch des Max-Planck-Gymnasiums in Dortmund, Reifeprüfung

1959 - 1965 Studium des Allgemeinen Maschinenbaus an der Technischen Universität Berlin

1965 - 1971 Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin

18.08.1971 Staatsexamen

01.09.1972 Approbation als Arzt

seit dem
01.10.1972 als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des St. Joseph-Krankenhauses I, Berlin-Tempelhof, tätig

Dissertationsdruck Fred Höpfner 312 88 85
Pestalozzistr. 106 (i. d. Hohenhausen) 1 Berlin 12 313 81 98



